

UNIVERZITA KARLOVA

Přírodovědecká fakulta

---

Studijní program: Chemie



Martin Šefčík

MAKROCYKlickÉ LiGANDY PRO SELEKTIVNÍ  
KOMPLEXACI VELKÝCH KATIONTŮ

Macrocyclic ligands for selective complexation of large  
cations

**Bakalářská práce**

Vedoucí bakalářské práce:

doc. RNDr. Jan Kotek, Ph.D.

Praha, 2020

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracoval samostatně a uvedl veškeré použité zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne 14. 8. 2020

Martin Šefčík

## Abstrakt

Makrocyclickým komplexům aktinoidů je v dnešní době věnována stále větší pozornost pro jejich potenciální aplikaci v radioterapii. To klade značné nároky na jejich termodynamickou i kinetickou stabilitu. Ty jsou ovlivněny především vhodnou volbou ligandu. Tato práce se zabývá syntézou a charakterizací dvou ligandů potenciálně použitelných pro komplexaci lanthanu jako modelu radioaktivního aktinia. Oba ligandy jsou založeny na patnáctičlenném cyklu s pyridinovou skupinou, 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. První ligand, H<sub>4</sub>L<sup>1</sup>, obsahuje dvě fosfonátová pendantní ramena. Druhý ligand, H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>, obsahuje dvě fosfinátová pendantní ramena. Obě látky byly připraveny a charakterizovány.

## Klíčová slova

Makrocyclické ligandy, velké kationty, fosfonové kyseliny, fosfinové kyseliny, disociační konstanty

## Abstract

Nowadays, macrocyclic complexes of actinides receive an increasing attention for their potential applications in radiotherapy. It requires significant demands on their thermodynamic and kinetic stability which are particularly influenced by an appropriate choice of a ligand. This Thesis focuses on a synthesis and characterization of two ligands that are potentially applicable for complexation of lanthanum as a model of radioactive actinium. Both ligands are based on a fifteen-membered cycle containing pyridine group, 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. The first ligand, H<sub>4</sub>L<sup>1</sup>, contains two phosphonate pendant arms. The second ligand, H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>, contains two phosphinate pendant arms. Both compounds were prepared and characterized.

## Keywords

Macrocyclic ligands, large cations, phosphonic acids, phosphinic acids, dissociation constants

## Poděkování

V první řadě bych chtěl poděkovat svým skvělým rodičům, prarodičům a přítelkyni Barče, kteří mi byli během studia nejen velkou morální podporou, ba dokonce mi poskytli příjemné prostředí pro studium a vypracování této bakalářské práce.

Speciální dík patří kamarádovi Tomášovi Blovskému za pomoc při objevování světa matematiky a fyzikální chemie. Bez něho by pro mě zkoušky z těchto předmětů byly značně náročnější.

Velký dík patří Jakubovi Šreinovi, který mi byl během celé práce nápomocen, poskytoval cenné rady a měřil vzorky. Dále též osazenstvu velkého i malého labu za přátelskou atmosféru a pomoc v případě potřeby.

Na závěr bych chtěl poděkovat svému školiteli Janu Kotkovi za nabídku vypracování bakalářské práce ve skupině koordinační a bioanorganické chemie, a za jeho velice trpělivé vedení. Též za všechny konzultace, rady, připomínky a vstřícný přístup.

# Obsah

1	Úvod.....	8
1.1	Komplexní sloučeniny a jejich termodynamická stabilita.....	8
1.2	Chelátový a makrocyclický efekt.....	9
1.3	Lanthanoidy a jejich koordinační chemie .....	11
1.4	Aktinoidy a jejich koordinační chemie .....	14
1.5	Makrocyclické ligandy pro komplexaci vnitřně přechodných kovů.....	16
1.6	Radiomedicina.....	17
1.6.1	Radiodiagnostické metody .....	17
1.6.2	Radioterapie .....	19
2	Cíl práce .....	20
3	Experimentální část.....	21
3.1	Seznam chemikálií .....	21
3.2	Charakterizační metody.....	21
3.2.1	Nukleární magnetická rezonance (NMR).....	21
3.2.2	Hmotnostní spektrometrie (MS).....	21
3.2.3	Chromatografie na tenké vrstvě (TLC) .....	21
3.2.4	NMR titrace.....	22
3.3	Syntetická část.....	22
3.3.1	Souhrnné schéma syntézy .....	22
3.3.2	Syntéza 2,6-pyridinbis(karbaldehydu) (2).....	22
3.3.3	Syntéza 15-pyN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (4).....	23
3.3.4	Syntéza Et <sub>4</sub> L <sup>1</sup> (5).....	25
3.3.5	Syntéza H <sub>4</sub> L <sup>1</sup> .....	26
3.3.6	Syntéza H <sub>2</sub> L <sup>2</sup> .....	27
4	Výsledky a diskuze.....	29
4.1	Syntéza 2,6-pyridinbis(karbaldehydu) .....	29
4.2	Syntéza 15-pyN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> .....	29
4.3	Syntéza Et <sub>4</sub> L <sup>1</sup> .....	30
4.4	Syntéza H <sub>4</sub> L <sup>1</sup> .....	30
4.5	Syntéza H <sub>2</sub> L <sup>2</sup> .....	31
4.6	Pokus o přípravu Ce <sup>3+</sup> komplexu s ligandem H <sub>4</sub> L <sup>1</sup> .....	31
4.7	NMR titrace.....	32
5	Závěr .....	43
6	Literatura .....	44

## Seznam použitých zkratk

EtOH	Ethanol
ESI	Electrospray Ionization – Ionizace elektrosprejem
H <sub>2</sub> dipic	Pyridin-2,6-dikarboxylová kyselina
H <sub>4</sub> dota	1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctová kyselina
H <sub>5</sub> dtpa	Diethylentriaminpentaoctová kyselina
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
K. č.	Koordinační číslo
NMR	Nuclear Magnetic Resonance – Nukleární magnetická rezonance
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MF	Mobilní fáze
MS	Mass Spectrometry – Hmotnostní spektrometrie
<i>R<sub>f</sub></i>	Retenční faktor
<i>t</i> -BuOH	Terc-butanol
TLC	Thin Layer Chromatography – Chromatografie na tenké vrstvě
15-pyN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	3,12,18-triaza-6,9-dioxobicyklo[12.3.1]oktadeka-1(18),14,16-trien

# 1 Úvod

Makrocyclické sloučeniny hrají ve světě nepostradatelnou roli. Důkazem podporujícím tuto skutečnost může být například hemoglobin, bez kterého bychom nebyli schopni dýchat, či chlorofyl, bez kterého by u rostlin nebyla možná fotosyntéza.

V dnešní době moderní chemie si makrocyclické sloučeniny získaly oblibu zejména pro četné biomedicínské aplikace, jako je například diagnostika a léčba nádorových onemocnění. To vyžaduje značné nároky na jejich termodynamickou stabilitu a kinetickou inertnost, aby nedocházelo k jejich rozkladu a intoxikaci organismu pacienta.<sup>1</sup>

## 1.1 Komplexní sloučeniny a jejich termodynamická stabilita

Komplexní sloučeniny jsou sloučeniny se speciálním druhem kovalentní vazby, která se od klasické kovalentní vazby liší způsobem vzniku. Jedná se o koordinačně-kovalentní neboli tzv. donor-akceptorovou vazbu,<sup>2</sup> která vzniká mezi dvojicí centrální atom – ligand. Centrální atom působí jako Lewisova kyselina a je příjemcem (akceptorem) volného elektronového páru, tzn. musí mít dostupný volný atomový orbital, aby tento elektronový pár mohl přijmout. Ligand působí jako Lewisova báze a je dárce (donorem) volného elektronového páru.<sup>3</sup> Centrálním atomem je obvykle ion kovu či polokovu. Ligandem může být např. halogenidový anion či anion oxokyseliny, nebo neutrální molekula, která obsahuje volný elektronový pár na elektronegativním atomu, jako je kupříkladu síra, kyslík, dusík nebo fosfor.<sup>4</sup>

Z hlediska aplikovatelnosti komplexních sloučenin v praxi je klíčovou charakteristikou jejich termodynamická stabilita. Její kvantitativní popis vychází z určení rovnovážných konstant reakcí vzniku komplexních sloučenin. Reakci vzniku obecné komplexní sloučeniny  $ML_x$ , kde M označuje centrální atom, L označuje ligand a  $x$  počet koordinačních stupňů (tzv. koordinační číslo), popisují následující chemické rovnice:



.

.





Rovnovážnou konstantu, v tomto případě též nazývanou konsektivní konstantou stability,  $K_x$ , lze poté pro každý z koordinačních stupňů obecně definovat vztahem:

$$K_x = \frac{[ML_x]}{[ML_{(x-1)}][L]}. \quad (4)$$

Celková konstanta stability,  $\beta_x$ , odpovídá souhrnné chemické rovnici reakce vzniku komplexní sloučeniny:



Z této chemické rovnice lze poté definovat celkovou konstantu stability,  $\beta_x$ , vztahem:

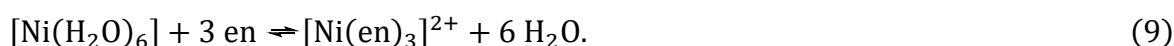
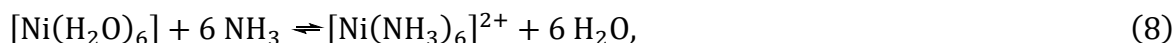
$$\beta_x = \frac{[ML_x]}{[M][L]^x}. \quad (6)$$

Celkovou konstantu stability,  $\beta_x$ , je též možné vypočítat z jednotlivých konsektivních konstant stability komplexní sloučeniny podle vztahu:

$$\beta_x = \prod_{i=1}^x K_x. {}^{5,6} \quad (7)$$

## 1.2 Chelátový a makrocyclický efekt

Komplexní sloučeniny, které obsahují ligandy s dentací větší než jedna, tzv. polydentátní ligandy, se označují jako chelátové sloučeniny. Vykazují chelátový efekt. Ten způsobuje jejich zvýšenou stabilitu oproti analogům, u kterých je k centrálnímu atomu koordinován stejný počet donorových skupin, ale pouze monodentátních ligandů. Hlavním důvodem, proč tomu tak je, je entropický efekt. Ten lze ilustrovat na příkladu vzniku dvou komplexů, a sice hexaamminnikelnatého kationtu a tris(ethylendiamin)nikelnatého kationtu, ve vodném roztoku. Reakce probíhají podle následujících chemických rovnic:



V případě vzniku hexaamminnikelnatého kationtu reaguje dohromady sedm molekul reaktantů za vzniku sedmi molekul produktů (8). V případě vzniku tris(ethylendiamin)nikelnatého kationtu reagují dohromady čtyři molekuly reaktantů za vzniku sedmi molekul produktů (9). Druhou reakcí tedy vzniká více molekul, než do

reakce vstupuje, což má za následek vzrůst translační entropie systému. Ten způsobuje vzrůst stability tris(ethylendiamin)nikelnatého kationtu, který touto reakcí vzniká, oproti hexaamminnikelnatému kationtu, který vzniká první reakcí. Výše zmíněné lze ilustrovat konstantami stabilit,  $\beta$ , obou komplexů uvedených v **Tab. 1**.<sup>7,8</sup>

*Tabulka 1: Konstanty stability,  $\beta$ , vybraných komplexních sloučenin pro vysvětlení chelátového efektu.*<sup>9</sup>

Komplexní sloučenina	$\log\beta$
$[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$	8,49
$[\text{Ni}(\text{en})_3]^{2+}$	18,0

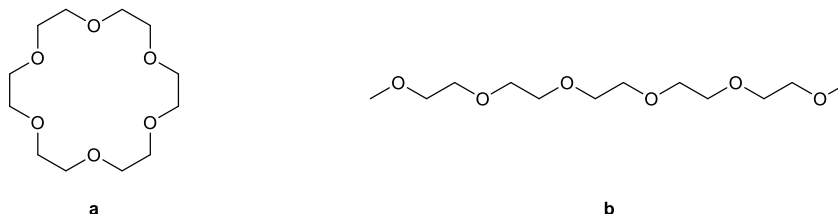
Koordinální sloučeniny s makrocyclickými ligandy jsou speciálním druhem chelátových sloučenin vyznačujících se přítomností většinou minimálně devíti donorových atomů v cyklu.<sup>10</sup> Vykazují makrocyclický efekt, který ještě dosti značně zvyšuje jejich stabilitu oproti klasickým chelátovým sloučeninám. Tentokrát hlavním důvodem, proč tomu tak je, je vyšší exotermicita komplexační reakce vzniku makrocyclické komplexní sloučeniny oproti reakci vzniku jejího analogu s ligandem, který má otevřený řetězec. Typickým příkladem může být vznik komplexních sloučenin barnatých kationtů s makrocyklem 18-crown-6 (**Obr. 1**) a jeho analogem s otevřeným řetězcem – pentaglymem (**Obr. 1**) v methanolu. Vybrané termodynamické údaje obou reakcí jsou shrnuty v **Tab. 2**.<sup>11</sup>

*Tab. 2: Změny entalpie,  $\Delta H$ , reakcí vzniku komplexů barnatých kationtů s příslušnými ligandy a celkové konstanty stabilit,  $\beta$ , těchto sloučenin. Jako rozpouštědlo byl použit methanol.*<sup>11</sup>

Ligand	$\Delta H/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\log\beta$
18-crown-6	-43,5	7,04
pentaglym	-23,8	2,30

Tento výše zmíněný termodynamický trend lze značně zjednodušeně vysvětlit následovně. Volné ligandy mohou zaujímat jinou konformaci, než když jsou koordinovány v komplexních sloučeninách. Pro možnost jejich koordinace na centrální atom musí nejdříve dojít k jejich vhodnému konformačnímu předuspořádání. Typickým příkladem může být konformační předuspořádání již zmíněného makrocyklu 18-crown-6. Změnou konformace dochází k nárůstu dipól-dipólových repulzí mezi atomy kyslíku a tím i k nárůstu energie pnutí. Nicméně konformačním předuspořádáním molekuly pentaglymu na konformaci vhodnou pro vznik komplexní sloučeniny dojde k většímu nárůstu energie

pnutí než v případě makrocyclu 18-crown-6. Z toho je možné usoudit, že se volný makrocyclický ligand nachází ve stavu o vyšší energii pnutí než jeho analog s otevřeným řetězcem. Pro formaci komplexní sloučeniny s makrocyclickým ligandem potom tedy stačí překonat nižší energii. To vypovídá o lepším předuspořádání tohoto ligandu oproti jeho analogu s otevřeným řetězcem.<sup>11</sup>



Obr. 1: Struktura makrocyclu 18-crown-6 (a) a jeho analogu s otevřeným řetězcem pentaglymu (b)

### 1.3 Lanthanoidy a jejich koordinační chemie

Lanthanoidy jsou tzv. vnitřně přechodné kovy, které se vyčleňují z šesté periody periodické tabulky prvků, mezi baryem a hafniem. Jejich postavení v rámci periodického systému zajišťuje těmto prvkům značnou pestrost koordinační chemie.

Klíčovým jevem ovlivňujícím jejich koordinační vlastnosti je tzv. lanthanoidová kontrakce. Ta způsobuje u lanthanoidů větší pokles atomových a iontových poloměrů s rostoucím protonovým číslem, než je tomu u atomů a iontů prvků ostatních period. Lanthanoidy jsou totiž první prvky, u jejichž atomů či iontů dochází k zaplňování orbitalů 4f. Ty jsou charakteristické svou zeslabenou schopností stínění kladného náboje jádra, což vede k větší přitažlivé síle mezi jádrem a elektrony. To v důsledku způsobuje výše zmíněný enormní pokles atomových a iontových poloměrů směrem od lanthanu k luteciu.<sup>12</sup> Výjimkami jsou pouze europium a ytterbium. Důvody, proč tomu tak je, jsou diskutovány níže. Přehled poloměrů atomů,  $r_a$ , a poloměrů iontů,  $r_i$ , jednotlivých lanthanoidů je uveden v **Tab. 3**.

Tab. 3: Poloměry atomů a iontů jednotlivých lanthanoidů.<sup>13</sup>

Atom	Elektronová konfigurace	$r_a/\text{pm}$	Ion	$r_i$ (k. č. 9)/pm
La	$[\text{Xe}]6s^25d^1$	188	$\text{La}^{3+}$	116
Ce	$[\text{Xe}]4f^16s^25d^1$	183	$\text{Ce}^{3+}$	114
Pr	$[\text{Xe}]4f^36s^2$	182	$\text{Pr}^{3+}$	113
Nd	$[\text{Xe}]4f^46s^2$	181	$\text{Nd}^{3+}$	111
Pm	$[\text{Xe}]4f^56s^2$	181	$\text{Pm}^{3+}$	109
Sm	$[\text{Xe}]4f^66s^2$	180	$\text{Sm}^{3+}$	108
Eu	$[\text{Xe}]4f^76s^2$	199	$\text{Eu}^{3+}$	107
Gd	$[\text{Xe}]4f^76s^25d^1$	180	$\text{Gd}^{3+}$	105
Tb	$[\text{Xe}]4f^96s^2$	178	$\text{Tb}^{3+}$	104
Dy	$[\text{Xe}]4f^{10}6s^2$	177	$\text{Dy}^{3+}$	103
Ho	$[\text{Xe}]4f^{11}6s^2$	176	$\text{Ho}^{3+}$	102
Er	$[\text{Xe}]4f^{12}6s^2$	175	$\text{Er}^{3+}$	100
Tm	$[\text{Xe}]4f^{13}6s^2$	174	$\text{Tm}^{3+}$	99
Yb	$[\text{Xe}]4f^{14}6s^2$	194	$\text{Yb}^{3+}$	99
Lu	$[\text{Xe}]4f^{14}6s^25d^1$	173	$\text{Lu}^{3+}$	98

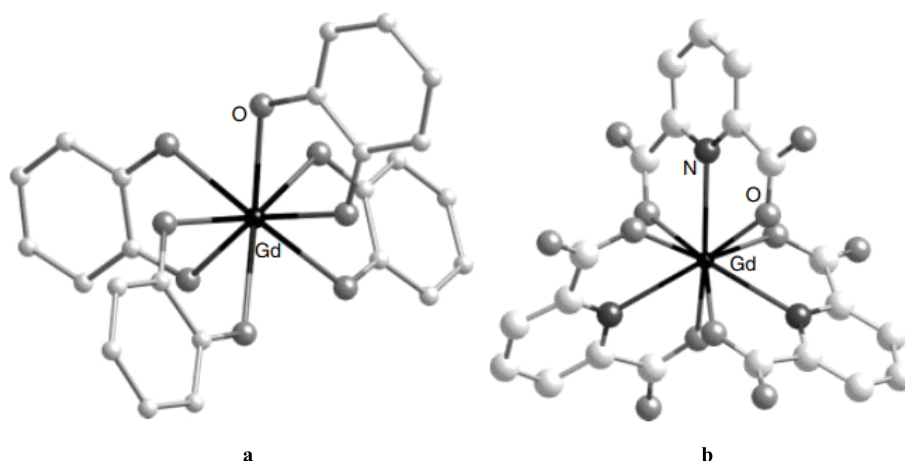
Lanthanoidy nejčastěji vystupují v komplexních sloučeninách v oxidačním čísle +3. Výjimku tvoří europium a ytterbium, které lze nalézt v komplexních sloučeninách ve stabilním oxidačním stavu +2. Další výjimkou je cer, který tvoří sloučeniny ve stabilním oxidačním stavu +4.<sup>13</sup> Důvodem popsaných výjimek je elektronová struktura patřičných iontů. Europium má elektronovou konfiguraci valenční vrstvy  $4f^76s^2$ . Ztrátou dvou elektronů se mění na elektronovou konfiguraci valenční vrstvy  $4f^76s^0$ , která je stabilizovaná vlivem polovičního zaplnění orbitalů 4f. Ytterbium má elektronovou konfiguraci valenční vrstvy  $4f^{14}6s^2$ . Ztrátou dvou elektronů se poté mění na elektronovou konfiguraci valenční vrstvy  $4f^{14}6s^0$ , která je stabilizovaná vlivem celkového zaplnění orbitalů 4f. Elektronová konfigurace valenční vrstvy ceru je  $4f^15d^16s^2$ . Ta se ztrátou čtyř elektronů mění na relativně stabilní elektronovou konfiguraci  $4f^05d^06s^0$ .

Poloviční zaplnění a celkové zaplnění orbitalů 4f valenční vrstvy je stabilní z důvodu vysokých ionizačních energií nutných k odtržení dalšího elektronu z dané částice.

Velikost iontového poloměru má poté značný vliv na velikost primární koordinační sféry centrálního atomu v komplexní sloučenině. Primární koordinační sféra menších lanthanoidů totiž poskytuje málo místa pro koordinaci donorových atomů. Z tohoto důvodu jsou pro centrální atomy komplexních sloučenin, kde vystupují jako centrální atomy ionty menších lanthanoidů, charakteristická nižší koordinační čísla sedm a převážně osm. Naproti tomu primární koordinační sféra větších lanthanoidů poskytuje více místa pro koordinaci donorových atomů. Proto jsou pro centrální atomy komplexních sloučenin, kde vystupují jako centrální atomy ionty větších lanthanoidů, charakteristická vyšší koordinační čísla, převážně devět a také koordinační číslo deset. Tento vliv iontového poloměru centrálního atomu na velikost jeho primární koordinační sféry se nazývá first-order efekt.

Dalším důležitým faktorem, který ovlivňuje koordinační sféru centrálního atomu, jsou proporce ligandů. Centrální atomy v komplexních sloučeninách s rozměrnými ligandy zpravidla mívají nižší koordinační čísla než centrální atomy s menšími prostorově nenáročnými ligandy. Důvodem je přítomnost repulzí mezi substituenty na donorových atomech ligandů. Tento vliv proporcí ligandů na velikost koordinačního čísla centrálního atomu se nazývá second-order efekt.

Zmíněná pestrost koordinační chemie lanthanoidů, vycházející z výše popsaných principů, tkví ve škále koordinačních čísel, kterých mohou centrální atomy lanthanoidů v komplexních sloučeninách nabývat. Popsána jsou koordinační čísla od dvou až do dvanácti. Nejběžnější koordinační čísla pro centrální atomy lanthanoidů koordinované monodentátními ligandy jsou osm a devět. Pro koordinační číslo osm jsou charakteristické dva typy uspořádání, a sice dvanáctistěn a čtvercové antiprizma. Tyto tvary jsou preferovány oproti symetričtější krychli. Důvodem jsou repulze atomů v ligandu, kvůli kterým dochází k přetočení molekul právě na zmíněný dvanáctistěn či čtvercové antiprizma, což poskytuje snížení energie systému. Pro koordinační číslo devět je nejčastější trigonální prizma. Příklady struktur dvanáctistěnného a trigonálně prizmatického komplexu gadolinia jsou uvedeny na **Obr. 2.**<sup>14</sup>



Obr. 2: Dvanáctistěnná struktura  $[\text{Gd}(\text{catecholato})_4]^{5-}$  (a) a trigonálně prizmatická struktura  $[\text{Gd}(\text{dipic})_3]^{3-}$  (b)<sup>14</sup>

## 1.4 Aktinoidy a jejich koordinační chemie

Aktinoidy se řadí, stejně jako lanthanoidy, mezi vnitřně přechodné kovy. Vyčleňují se ze sedmé periody periodické tabulky prvků, mezi radiem a rutherfordiem. Z jejich postavení v periodickém systému lze odvozovat jejich chemickou podobnost s lanthanoidy. Na druhou stranu obsahují jednu značnou fyzikální odlišnost. Všechny izotopy aktinoidů jsou radioaktivní, zatímco jediným lanthanoidem, který má všechny své izotopy radioaktivní, je promethium. Typy radioaktivního rozpadu a poločasy přeměny,  $t_{1/2}$ , nejdéle žijících izotopů aktinoidů jsou uvedeny v **Tab. 4**.

Tab. 4: Nejdéle žijící izotopy aktinoidů, jejich poločasy a typy radioaktivní přeměny.<sup>13</sup>

Izotop	$t_{1/2}$	Typ radioaktivní přeměny
$^{227}_{89}\text{Ac}$	21,8 r	$\beta^-$
$^{232}_{90}\text{Th}$	$1,4 \cdot 10^{10}$ r	$\alpha, \gamma$
$^{231}_{91}\text{Pa}$	$3,3 \cdot 10^4$ r	$\alpha, \gamma$
$^{238}_{92}\text{U}$	$4,5 \cdot 10^9$ r	$\alpha, \gamma$
$^{237}_{93}\text{Np}$	$2,1 \cdot 10^6$ r	$\alpha, \gamma$
$^{244}_{94}\text{Pu}$	$8,2 \cdot 10^7$ r	$\alpha, \gamma$
$^{243}_{95}\text{Am}$	$7,4 \cdot 10^3$ r	$\alpha, \gamma$
$^{247}_{96}\text{Cm}$	$1,6 \cdot 10^7$ r	$\alpha, \gamma$
$^{247}_{97}\text{Bk}$	$1,4 \cdot 10^3$ r	$\alpha, \gamma$
$^{251}_{98}\text{Cf}$	$9,0 \cdot 10^2$ r	$\alpha, \gamma$
$^{252}_{99}\text{Es}$	1,3 r	$\alpha$
$^{257}_{100}\text{Fm}$	100 d	$\alpha, \gamma$
$^{258}_{101}\text{Md}$	52 d	$\alpha$
$^{259}_{102}\text{No}$	58 min	$\alpha$
$^{262}_{103}\text{Lr}$	3 min	$\alpha$

Výše zmíněné aspekty se poté projevují i v koordinační chemii. U komplexních sloučenin aktinoidů se uplatňují, stejně jako v případě lanthanoidů, first-order a second-order efekty. First-order efekt opět vychází ze zmenšování atomových a iontových poloměrů prvků s rostoucím protonovým číslem. V případě aktinoidů se tento jev označuje jako aktinoidová kontrakce a je slabší než kontrakce lanthanoidová.

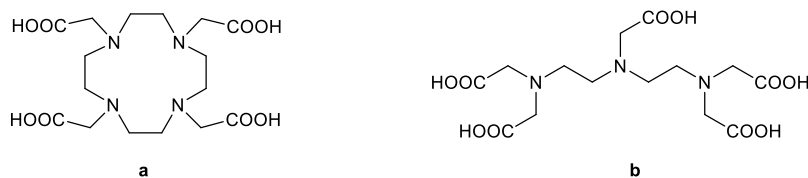
Radioaktivita aktinoidů značně ztěžuje možnosti pro studium jejich koordinační chemie. Nejprobádanější jsou komplexní sloučeniny uranu a thoria právě z důvodu velmi dlouhého poločasu rozpadu jejich izotopů. Komplexní sloučeniny aktinoidů o vyšším protonovém čísle s kratším poločasem rozpadu lze studovat jen obtížně z důvodu dostupnosti pouze malého množství izotopů těchto aktinoidů a též z důvodu emise vysokých kvant ionizujícího záření. To je nebezpečné lidskému zdraví, ba dokonce může vést k nežádoucím degradacím roztoků a kupříkladu krystalů.

Thorium vystupuje v komplexních sloučeninách převážně v oxidačním stavu +4. Elektronová konfigurace valenční vrstvy thoria v základním stavu je  $5f^0 6d^2 7s^2$ . Ztrátou čtyř elektronů přechází na stabilní elektronovou konfiguraci  $5f^0 6d^0 7s^0$ . Nejstabilnější oxidační stavy uranu v komplexních sloučeninách jsou +4 a +6. Elektronová konfigurace valenční vrstvy uranu v základním stavu je  $5f^3 7s^2 6d^1$ . Ztrátou čtyř elektronů přechází na stabilní elektronovou konfiguraci  $5f^0 7s^2 6d^0$ . Ztrátou šesti elektronů přechází na stabilní elektronovou konfiguraci  $5f^0 7s^0 6d^0$ .

Co se týče koordinační chemie aktinoidů, v souladu s výše zmíněným vykazují nejpestřejší koordinační chemii právě uran s thoriem. Přitom vystupují jako centrální atomy v komplexech v široké škále koordinačních čísel, prakticky od koordinačního čísla čtyři až po koordinační číslo čtrnáct. Nejběžnější jsou, stejně jako u lanthanoidů, koordinační čísla osm a devět. Pro koordinační číslo osm je opět charakteristická dvanáctistěnná a čtvercově antiprizmatická geometrie. Pro koordinační číslo devět obdobně geometrie trigonálně prizmatická.<sup>13</sup>

## 1.5 Makrocyclické ligandy pro komplexaci vnitřně přechodných kovů

Na základě výše zmíněné chemické podobnosti lanthanoidů s aktinoidy lze v podstatě pro komplexaci všech dostatečně stabilních vnitřně přechodných kovů používat stejné ligandové struktury. Tento fakt umožňuje využívat koordinační sloučeniny lanthanoidů jako modely koordinačních sloučenin aktinoidů. Komplexy některých aktinoidů jsou zajímavé z hlediska potenciálního využití v radiomedicině. Jsou však obtížně dlouhodobě studovatelné z důvodů popsaných v **kap 1.4**. Pro komplexaci lanthanoidů jsou vhodné především oktaedrátní ligandy, jako jsou například ligandy odvozené od  $H_4dota$  nebo  $H_5dtpa$  (**Obr. 3**).<sup>15</sup>



Obr. 3: Struktura ligandů  $H_4dota$  (a) a  $H_5dtpa$  (b)



## 1.6 Radiomedicína

Radiomedicína je lékařský obor, který využívá radioaktivních materiálů k diagnostice a terapii různých druhů onemocnění. Přitom je nutné, aby radioaktivní látka či pouze ionizující záření byly aplikovány do těla pacienta. To umožňuje monitorovat fyziologické a biochemické funkce pacienta *in vivo*. Skutečná síla takového použití radioaktivních látek tkví ve správné kombinaci jejich fyzikálních a chemických vlastností. I tímto nelehkým úkolem se v dnešní době zabývá koordinační chemie. Využívá přitom příslušné izotopy radioaktivních prvků jako centrální atomy a vhodné, zejména organické, molekuly s definovanými funkčními skupinami jako ligandy.<sup>16</sup> Tyto komplexy musí vykazovat velkou stálost, aby nedocházelo k uvolňování centrálního iontu do organismu, jak již bylo řečeno výše.<sup>1</sup>

### 1.6.1 Radiodiagnostické metody

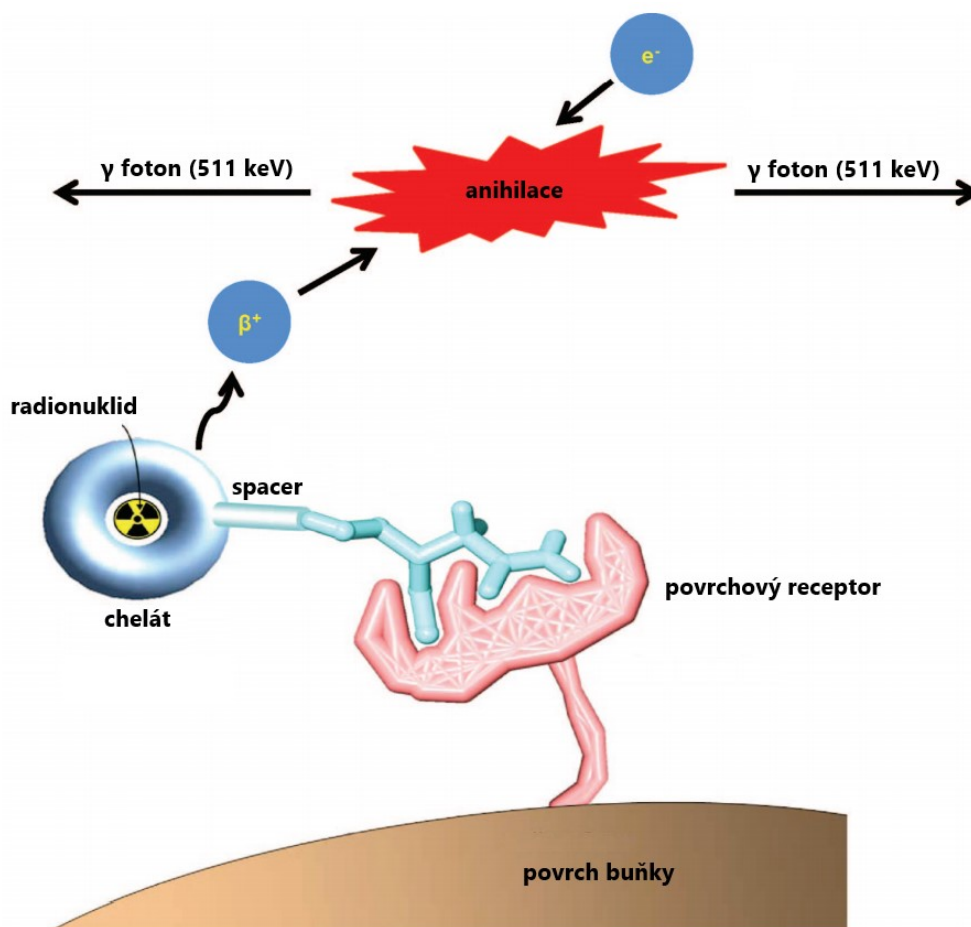
Základ objevu nejstarší radiodiagnostické metody se datuje už k roku 1895, kdy Wilhelm Conrad Röntgen při svých pokusech s katodovou trubicí objevil nový typ záření, které nebylo viditelné pouhým okem. Přesto toto vysoce pronikavé záření mělo schopnost pronikat skrze předměty. Röntgen toto záření nazval „paprsky X“. Stalo se podkladem pro vznik rentgenů, který je až do dnešní doby nedílnou součástí základního vyšetření. Princip vyšetření pomocí rentgenů spočívá v průchodu rentgenového záření cílovou tkání. Část záření se přitom absorbuje a část skrz tkáň prochází. Prošlé záření lze detekovat na fotografickém papíře či desce. Je tak získán stínový obraz dané tkáně.

Postupný vývoj rentgenů vyústil až ve vznik metody CT (Computed Tomography). Zde na rozdíl od rentgenů využívá rotace zdroje záření spolu s detektorem okolo pacienta, což umožňuje prozáření cílové tkáně pod různými úhly s následnou detekcí. Z naměřených signálů je potom pomocí výpočetního softwaru zrekonstruována 3D vizualizace dané tkáně.

Další moderní radiodiagnostickou metodou je PET (Positron Emission Tomography). Pro vyšetření pomocí PET je nutné zavést do těla pacienta příslušné radiofarmakum, které je zachyceno buňkami v cílové oblasti vyšetření. Zavedení probíhá intravenózně. Dalším požadavkem je, aby radiofarmakum podléhalo  $\beta^+$  rozpadu a emitovalo tak pozitrony. Pozitron urazí pouze krátkou vzdálenost, než anihiluje s elektronem za vzniku dvou  $\gamma$  fotonů o energii 511 keV. Fotony odlétají od místa srážky pod úhlem  $180^\circ$  a jsou detekovány prstencovým detektorem. Naměřená data jsou zpracována pomocí

počítačových algoritmů a je zkonstruována mapa metabolické aktivity buněk dané tkáně. Tradiční radiofarmaka pro PET jsou založena na izotopech  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$  a  $^{11}\text{C}$ . V dnešní době jsou též využívány izotopy některých přechodných kovů, jako je například  $^{64}\text{Cu}$  a  $^{68}\text{Ga}$ , které jsou relativně snadno dostupné.<sup>17,18</sup> Princip PET ilustruje **Obr. 4**.

Levnější metodou, která ale zároveň poskytuje nižší citlivost měření v kombinaci s nižším rozlišením (cca  $0,5\text{ cm}^3$ ) než metoda PET (ta poskytuje rozlišení cca  $1\text{ mm}^3$ ), je metoda SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). Vychází ze stejného základu jako metoda PET. Jen je pacientovi podáváno radiofarmakum, které podléhá  $\gamma$  přeměně a emituje tak  $\gamma$ -záření o energii cca 100–250 keV. Záření je opět detekováno sondami umístěnými okolo pacienta. Naměřená data jsou pomocí počítačových algoritmů zpracována a je získána prostorová informace o distribuci radioléčiva, a potažmo pak o metabolické aktivitě buněk dané tkáně. Nejčastěji používaná radiofarmaka v metodě SPECT jsou založena na izotopu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .<sup>18</sup>



Obr. 4: Ilustrace principu PET<sup>17</sup>

### 1.6.2 Radioterapie

Radioterapie se zabývá léčbou onemocnění pomocí ionizujícího záření. Radioterapeutická záření lze rozdělit na externí a interní. Zdroje externího  $\gamma$ -záření využívá například Leksellův gamma nůž, který je používán k léčbě nádorových onemocnění mozku. Gamma nůž tvoří cca 200 paprsků  $\gamma$ -záření emitovaného izotopem  $^{60}\text{Co}$ , které jsou fokusovány do jednoho bodu. Takovéto uspořádání zajišťuje, aby byla s vysokou přesností ozařována pouze cílová tkáň a nedocházelo tak ke zbytečnému ozařování okolních tkání.<sup>19</sup>

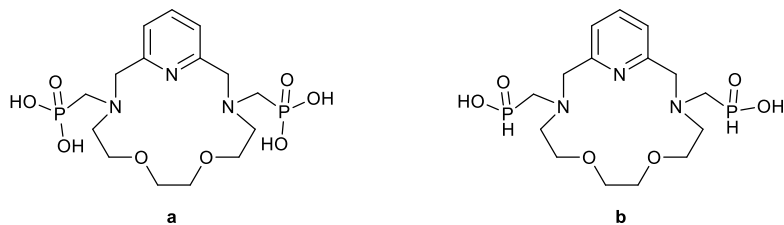
Více jsou používány zdroje interního záření, které tvoří základ tzv. cílení léčiv, kde hraje důležitou roli zvýšená afinita radiofarmaka k příslušnému typu tkáně. To umožňuje výrazné snížení dávky při zachování stejného nebo i vyššího účinku, než kdyby bylo použito větší množství méně selektivního léčiva. Na rozdíl od radiofarmak používaných pro diagnostiku se pro terapii používají radionuklidy poskytující krátkodosahové záření  $\alpha$  a  $\beta^-$ . Jsou využívány též radionuklidy emitující nízkoenergetické  $\gamma$ -záření či Augerovy elektrony.<sup>20</sup> Některé izotopy kovů používané v radioterapii jsou uvedeny v **Tab. 5**.

*Tab. 5: Vybrané izotopy kovů používaných v radioterapii.<sup>20</sup>*

Izotop	$t_{1/2}/\text{d}$	Druh přeměny	Dosah v tkáni/mm
$^{67}\text{Cu}$	2,58	$\beta^-$	1,8
$^{90}\text{Y}$	2,66	$\beta^-$	12,0
$^{109}\text{Pd}$	0,56	$\beta^-$	5,0
$^{111}\text{Ag}$	7,47	$\beta^-$	4,8
$^{149}\text{Pm}$	2,21	$\beta^-$	5,0
$^{153}\text{Sm}$	1,95	$\beta^-$	3,0
$^{166}\text{Ho}$	1,1	$\beta^-$	8,0
$^{177}\text{Lu}$	6,7	$\beta^-$	1,5
$^{186}\text{Re}$	3,7	$\beta^-$ , elektron. záchyt	5,0

## 2 Cíl práce

Hlavním cílem této bakalářské práce bylo připravit a charakterizovat dva patnáctičlenné makrocyclické ligandy obsahující pyridinovou skupinu uvnitř makrocyklu a dvě pendantní skupiny založené na oxokyselinách fosforu,  $\text{H}_2\text{L}^1$  a  $\text{H}_4\text{L}^2$  (**Obr. 5**). Ligandy by měly být dále charakterizovány z hlediska jejich acidobazického a koordinačního chování.



Obr. 5: Struktura ligandů  $\text{H}_4\text{L}^1$  (a) a  $\text{H}_2\text{L}^2$  (b)

## 3 Experimentální část

### 3.1 Seznam chemikálií

Chemikálie, které byly použity, pocházejí z komerčních zdrojů (Acros Organics, Alfa Aesar, Apollo Scientific, Fluka, Lachema, Sigma-Aldrich, VWR International). Byly použity bez dalšího čištění. 2,6-bis(aminomethyl)pyridin byl získán od Zuzany Málové ze skupiny koordinační a bioanorganické chemie.

### 3.2 Charakterizační metody

#### 3.2.1 Nukleární magnetická rezonance (NMR)

Pro měření  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a NMR spekter meziproduktů, za účelem zjištění jejich čistoty, byly použity spektrometry Varian VNMRs300 a Bruker Ascend 400. Měření  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR spekter bylo provedeno na spektrometru Varian VNMRs300.

Měření charakterizačních  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  spekter dvou nových ligandů proběhlo na spektrometru Bruker Avance III 600 MHz.

Pro přípravu NMR vzorku bylo vždy rozpuštěno cca 10 mg látky v cca 0,5 ml čistého deuterovaného rozpouštědla –  $\text{CDCl}_3$  nebo  $\text{D}_2\text{O}$  ve 4ml vialce. Tento roztok byl dále pomocí Pasteurovy pipety přenesen do NMR kyvety o průměru 5 mm. Všechna měření byla provedena při teplotě 25 °C. Naměřená spektra byla vyhodnocena pomocí softwaru MestReNova. Chemické posuny jsou uvedeny v ppm. V případě  $^1\text{H}$  spekter jsou uvedeny na tři platné cifry. V případě  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  spekter jsou uvedeny na čtyři platné cifry.

#### 3.2.2 Hmotnostní spektrometrie (MS)

Měření hmotnostních spekter probíhalo na spektrometru Waters ACQUITY QDa s ionizací elektrosprejem a kvadrupólovým detektorem. Vzorky byly rozpuštěny ve 4ml vialce v MeCN nebo MeOH a následně byly nanесeny do 2ml vialek se septem určených pro měření, kde byly patřičně doředěny MeCN. Uvedeny jsou pouze signály molekulárních iontů.

#### 3.2.3 Chromatografie na tenké vrstvě (TLC)

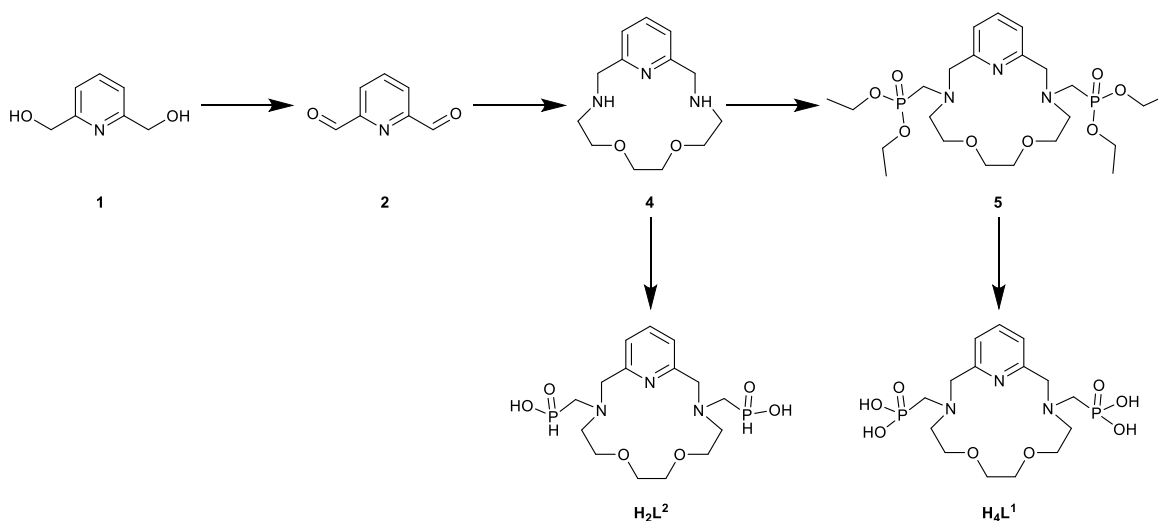
Pro chromatografii na tenké vrstvě byly použity destičky Silica F254 (VWR). Vyvíjení chromatogramu probíhalo v chromatografické komoře s mobilní fází. Jednotlivé použité mobilní fáze jsou uvedeny v charakterizačních oddílech připravených látek v syntetické části (**kap. 3.3**). Pro detekci byla použita UV lampa, Dragendorffovo činidlo a/nebo 5% vodný roztok modré skalice.

### 3.2.4 NMR titrace

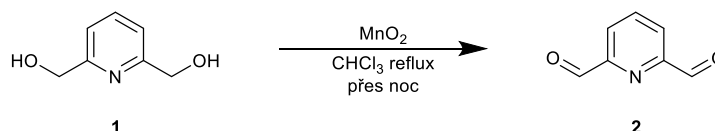
Byly připraveny dva NMR vzorky od každého z ligandů  $H_4L^1$ ,  $H_2L^2$  (kap. 3.2.1), dále též od 2,6-bis(aminomethyl)pyridinu a pyridinu. Jako rozpouštědlo bylo použito  $D_2O$ . Měření pD probíhalo pomocí předem zkalibrovaného pH metru s NMR elektrodou bez kontroly iontové síly. Hodnota pD v NMR kyvetách byla upravována 20% roztokem DCl a 1M roztokem NaOD, a to v rozsahu pD cca 2–12 po cca 0,5 jednotce pD. Jeden vzorek byl použit pro měření v kyselé oblasti (pD cca 2–6,5), druhý vzorek pro bazickou oblast (pD cca 7–12). Po každé úpravě pD bylo naměřeno, v případě ligandů  $H_4L^1$  a  $H_2L^2$ ,  $^1H$  a  $^{31}P\{^1H\}$  NMR spektrum. V případě 2,6-bis(aminomethyl)pyridinu a pyridinu bylo měřeno pouze  $^1H$  spektrum. Pro referencování v obou typech spekter ligandů byl použit externí standard 3%  $H_3PO_4$ .  $^1H$  spektra 2,6-bis(aminomethyl)pyridinu a pyridinu byla referencována na signál *t*-BuOH. Ze závislosti chemického posunu jednotlivých signálů, v  $^{31}P\{^1H\}$  a/nebo v  $^1H$  NMR spektrech, na pD byly pomocí softwaru OPIUM<sup>21</sup> vypočítány disociační konstanty obou ligandů, 2,6-bis(aminomethyl)pyridinu a pyridinu.

## 3.3 Syntetická část

### 3.3.1 Souhrnné schéma syntézy



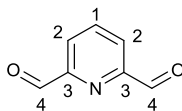
### 3.3.2 Syntéza 2,6-pyridinbis(karbaldehydu) (2)<sup>22</sup>



Suspenze 10,0 g (115 mmol) aktivního oxidu manganičitého v roztoku 1,90 g (13,7 mmol) 2,6-bis(hydroxymethyl)pyridinu (látko 1) ve 167 ml chloroformu byla za stálého míchání zahřívána k varu pod zpětným chladičem přes noc. Směs byla přefiltrována přes fritu S4

s vrstvou křemeliny. Zbylý oxid manganičitý byl promyt 5×100 ml diethyletheru. Filtrát byl odpařen na rotační vakuové odparce. Hrubý produkt byl přečištěn chromatografií na SiO<sub>2</sub> s mobilní fází CHCl<sub>3</sub>:MeOH 30:1 za zisku 0,98 g (7,25 mmol) 2,6-pyridinbis(karbaldehydu) (látka **2**) v podobě bílého prášku, což činilo výtěžek 53 %. Naměřená NMR spektra se shodují s publikovanými.

### Charakterizace



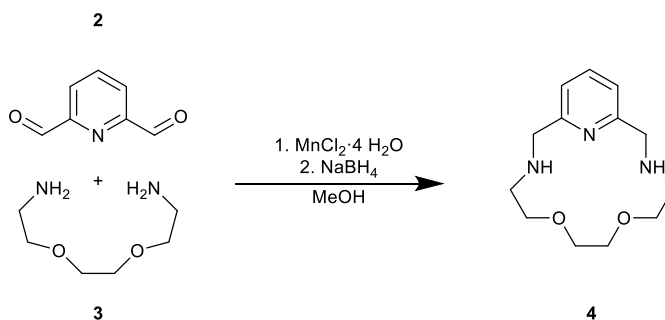
Obr. 6: Pomocné číslování atomů 2,6-pyridinbis(karbaldehydu) pro charakterizaci pomocí NMR

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** 8,06–8,13 ppm (m, 1H, H<sup>1</sup>), 8,17–8,21 ppm (m, 2H, H<sup>2</sup>), 10,18 ppm (m, 2H, H<sup>4</sup>)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):** 125,5 ppm (s, 1C, C<sup>1</sup>), 138,5 ppm (s, 2C, C<sup>2</sup>), 153,2 ppm (s, 2C, C<sup>3</sup>), 192,5 ppm (s, 2C, C<sup>4</sup>)

**TLC:** MF = CHCl<sub>3</sub>:MeOH 30:1, *R<sub>f</sub>* = 0,6 (UV)

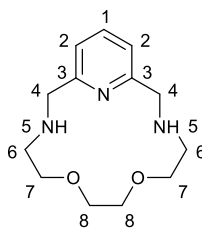
### 3.3.3 Syntéza 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (**4**)<sup>23</sup>



1,50 g (11,1 mmol) 2,6-pyridinbis(karbaldehydu) (látka **2**) a 2,20 g (11,1 mmol) tetrahydrátu chloridu manganatého bylo rozpuštěno ve 150 ml methanolu. Dále byl během 10 min pomocí Pasteurovy pipety přikapán roztok 1,68 g (11,3 mmol) 1,8-diamino-3,6-dioxooctanu (látka **3**) ve 25 ml methanolu. Žlutá reakční směs byla přes noc za stálého míchání zahřívána na teplotu 60 °C. Tím došlo ke změně barvy ze žluté na tmavě červenou. Reakční směs byla ochlazená v lázni s ledem na teplotu cca 0 °C a bylo přidáno po částech 5,63 g (14,9 mmol) tetrahydridoboritanu sodného. Tím došlo ke změně barvy roztoku na světle žlutou. Roztok byl ponechán míchat přes noc při laboratorní teplotě. Vznikající nestálý hydroxid manganatý se přitom začal oxidovat za vzniku

hnědého hydroxidu manganitého. Bylo přidáno 50 ml vody a roztok byl ponechán míchat při laboratorní teplotě po dobu 1 h. To způsobilo vysrážení zbylého hydroxidu manganatého, který se opět začal oxidovat. Hnědá reakční směs byla odpařena na rotační vakuové odparce. Odparek byl rozpuštěn v cca 100 ml vody. Vzniklá vodná fáze byla ve 250ml dělicí nálevce extrahována 3×50 ml dichlormethanu. Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí bezvodého síranu sodného. Suspenze byla následně přefiltrována přes fritu S4 a filtrát byl odpařen rotační vakuové odparce, čímž byl získán hrubý produkt v podobě žlutého oleje. Ten byl přečištěn chromatografií na SiO<sub>2</sub> s mobilní fází EtOH:NH<sub>3</sub> 10:1. Bylo získáno 600 mg (2,39 mmol) 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (látko **4**) v podobě žlutého oleje, což činilo výtěžek 22 %. Naměřená NMR spektra se shodují s publikovanými.

### Charakterizace



Obr. 7: Pomocné číslování atomů 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> pro charakterizaci pomocí NMR

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz):** 2,84–2,92 ppm (m, 4H, H<sup>6</sup>), 3,65 ppm (s, 4H, H<sup>8</sup>), 3,68–3,74 ppm (m, 4H, H<sup>7</sup>), 3,94 ppm (s, 4H, H<sup>4</sup>), 7,01–7,06 ppm (d, 2H, H<sup>2</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,6 Hz), 7,52–7,59 ppm (t, 1H, H<sup>1</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,6 Hz)

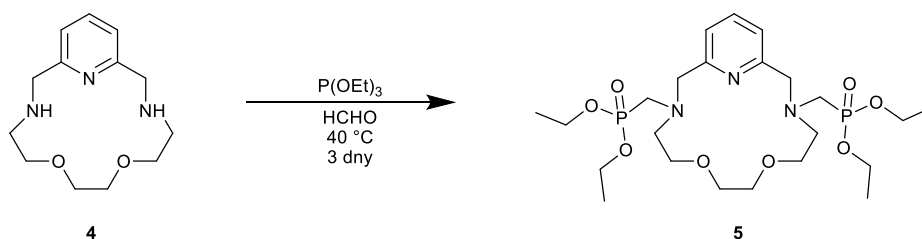
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz):** 49,18 (s, 2C, C<sup>6</sup>), 53,65 (s, 2C, C<sup>4</sup>), 70,06 (s, 2C, C<sup>7</sup>), 70,27 (s, 2C, C<sup>8</sup>), 120,3 (s, 2C, C<sup>2</sup>), 136,7 (s, 1C, C<sup>1</sup>), 157,8 (s, 2C, C<sup>3</sup>)

**MS-ESI: (+):** 252,2 [M+H]<sup>+</sup> (teor. 252,3), 274,1 [M+Na]<sup>+</sup> (teor. 274,3)

**TLC:** MF = EtOH:NH<sub>3</sub> 10:1, R<sub>f</sub> = 0,7 (Dragendorffovo činidlo, modrá skalice, UV)

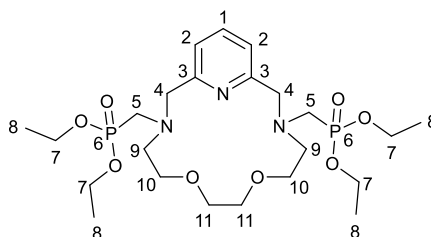


### 3.3.4 Syntéza Et<sub>4</sub>L<sup>1</sup> (5)



600 mg (2,39 mmol) 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (látko 4) bylo rozpuštěno ve 20,0 ml (115 mmol) triethylfosfitu. Bylo přidáno 320 mg (10,7 mmol) paraformaldehydu. Reakční směs byla za stálého míchání zahřívána na teplotu 40 °C po dobu 3 dní. Silný kationtový iontoměnič Dowex 50 v H<sup>+</sup> cyklu byl promyt ethanolem. Dále na něj byla nanášena reakční směs. Kolona s nanášenou reakční směsí byla promyta 500 ml ethanolu. Dále byla promyta 500 ml roztoku EtOH:H<sub>2</sub>O 1:1. Produkt byl eluován 500 ml roztoku EtOH:konc.aq.NH<sub>3</sub> 5:1 a frakce byly následně odpařeny na rotační vakuové odparce. Bylo získáno 0,80 g (1,45 mmol) Et<sub>4</sub>L<sup>1</sup> (látko 5) v podobě žlutého oleje, což činilo odhadovaný výtěžek 61 %.

#### Charakterizace



Obr. 8: Pomocné číslování atomů Et<sub>4</sub>L<sup>1</sup> pro charakterizaci pomocí NMR

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz):** 1,31 ppm (t, 12H, H<sup>8</sup>), 2,92–2,98 ppm (m, 4H, H<sup>9</sup>), 3,18 ppm (d, 4H, H<sup>5</sup>), 3,33 ppm (s, 4H, H<sup>11</sup>), 3,40 ppm (t, 4H, H<sup>10</sup>), 4,08–4,21 ppm (m, 8H, H<sup>7</sup>), 4,13 ppm (s, 4H, H<sup>4</sup>), 7,47 ppm (d, 2H, H<sup>2</sup>), 7,74 ppm (t, 1H, H<sup>1</sup>)

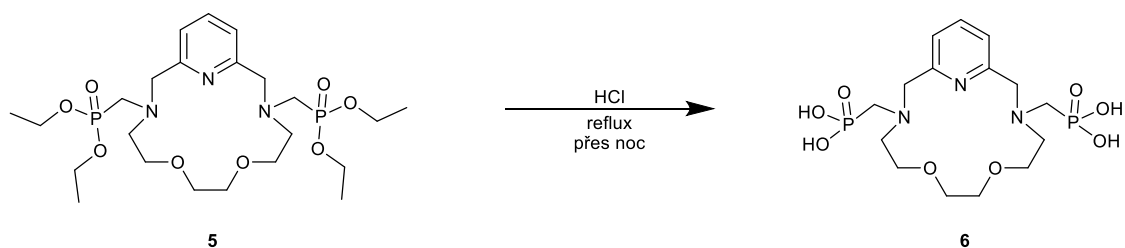
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>; 101 MHz):** 16,66 ppm (d, 4C, C<sup>8</sup>, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 5,8 Hz), 52,26 ppm (d, 2C, C<sup>5</sup>, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 157 Hz), 55,38 ppm (d, 2C, C<sup>9</sup>, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 8,9 Hz), 60,87 ppm (s, 2C, C<sup>4</sup>), 62,15 ppm (d, 4C, C<sup>7</sup>, <sup>2</sup>J = 6,9 Hz), 69,09 ppm (s, 2C, C<sup>10</sup>), 70,43 ppm (s, 2C, C<sup>11</sup>), 122,8 ppm (s, 2C, C<sup>2</sup>), 138,7 ppm (s, 1C, C<sup>1</sup>), 157,8 ppm (s, 2C, C<sup>3</sup>)

**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>; 121 MHz):** 24,99 ppm (s, 2P, P<sup>6</sup>)

**MS-ESI: (+):** 552,2 [M+H]<sup>+</sup> (teor. 552,6), 574,2 [M+Na]<sup>+</sup> (teor. 574,6)

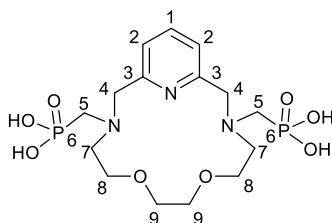
**TLC:** MF = EtOH:NH<sub>3</sub> 10:1, R<sub>f</sub> = 0,8 (UV)

### 3.3.5 Syntéza H<sub>4</sub>L<sup>1</sup>



800 mg (1,45 mmol) Et<sub>4</sub>L<sup>1</sup> (látko **5**) bylo rozpuštěno ve 34 ml 19% kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs byla přes noc za stálého míchání zahřívána k varu pod zpětným chladičem. Dále byla směs odpařena na rotační vakuové odparce. Odparek byl rozpuštěn v malém množství destilované vody a nanesen na silný kationtový iontoměnič Dowex 50 v H<sup>+</sup> cyklu. Kolona s nanesenou látkou byla promyta 500 ml destilované vody. Produkt byl eluován 500 ml 5% vodného amoniaku a frakce byly následně odpařeny na rotační vakuové odparce. Bylo získáno 580 mg (1,32 mmol) H<sub>4</sub>L<sup>1</sup> (látko **6**) v podobě žlutého oleje, což činilo odhadovaný výtěžek 91 %.

#### Charakterizace



Obr. 9: Pomocné očíslování atomů H<sub>4</sub>L<sup>1</sup> pro charakterizaci pomocí NMR

**<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O; pD = 12,3; 600 MHz):** 2,69 ppm (d, 4H, H<sup>5</sup>, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 10,7 Hz), 2,89 ppm (t, 4H, H<sup>7</sup>), 3,61 ppm (t, 4H, H<sup>8</sup>), 3,62 (s, 4H, H<sup>9</sup>), 3,98 ppm (s, 4H, H<sup>4</sup>), 7,23–7,25 ppm (m, 2H, H<sup>2</sup>), 7,69–7,73 ppm (m, 1H, H<sup>1</sup>)

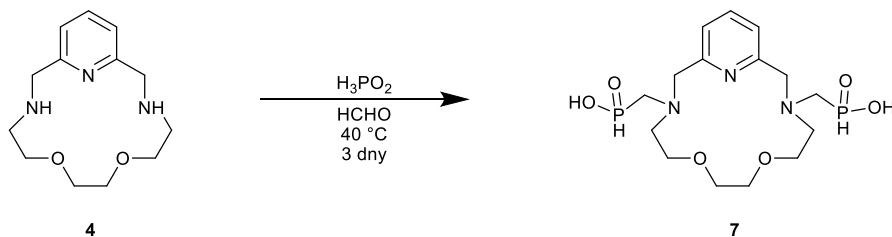
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (D<sub>2</sub>O; pD = 12,3; 151 MHz):** 53,89 ppm (d, 2C, C<sup>5</sup>, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 138 Hz), 54,59 ppm (d, 2C, C<sup>7</sup>, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 6,6 Hz), 60,46 ppm (d, 2C, C<sup>4</sup>, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 6,9 Hz), 68,14 ppm (s, 2C, C<sup>8</sup>), 69,50 ppm (s, 2C, C<sup>9</sup>), 122,8 ppm (s, 2C, C<sup>2</sup>), 138,5 ppm (s, 1C, C<sup>1</sup>), 159,5 ppm (s, 2C, C<sup>3</sup>)

**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (D<sub>2</sub>O; pD = 12,3; 121 MHz):** 16,49 ppm (s, 2P, P<sup>6</sup>)

**MS-ESI:** (+): 440,2 [M+H]<sup>+</sup> (teor. 440,3), 462,1 [M+Na]<sup>+</sup> (teor. 462,3), (–) 438,1 [M–H]<sup>–</sup> (teor. 438,3)

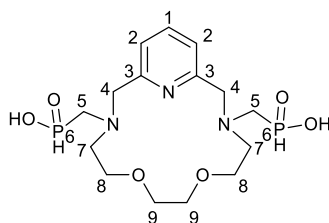
**TLC:** MF = *i*-PrOH:NH<sub>3</sub>:H<sub>2</sub>O 7:3:3,  $R_f = 0,3$  (UV)

### 3.3.6 Syntéza H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>



970 mg (3,86 mmol) 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (látko 4) bylo rozpuštěno v 50 ml ethanolu. Bylo přidáno 4,3 ml (39,7 mmol) 50% kyseliny fosforové ( $\rho = 1,22 \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) a 360 mg (12,0 mmol) paraformaldehydu. Směs byla za stálého míchání zahřívána na teplotu 40 °C po dobu jednoho dne. Dále byla směs odpařena na rotační vakuové odparce. Odparek byl rozpuštěn v malém množství destilované vody a byl nanesen na silný kationtový iontoměnič Dowex 50 v H<sup>+</sup> cyklu. Kolona s nanesenou látkou byla promyta 400 ml destilované vody. Produkt byl eluován 400 ml 10% vodného pyridinu. Pyridinová frakce byla následně odpařena na rotační vakuové odparce. Bylo získáno 0,86 g H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> (látko 7) v podobě žlutého oleje, což činilo odhadovaný výtěžek 55 %.

### Charakterizace



Obr. 10: Pomocné očíslování atomů H<sub>2</sub>L<sup>2</sup> pro charakterizaci pomocí NMR

**<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O; pD = 12,3; 600 MHz):** 2,79 ppm (d, 4H, H<sup>5</sup>,  $^2J_{\text{HP}} = 9,0 \text{ Hz}$ ), 2,86 ppm (t, 4H, H<sup>7</sup>), 3,59 ppm (t, 4H, H<sup>8</sup>), 3,60 ppm (s, 4H, H<sup>9</sup>), 3,96 ppm (s, 4H, H<sup>4</sup>), 7,09 ppm (d, 2H, H<sup>6</sup>,  $^1J_{\text{PH}} = 507 \text{ Hz}$ ), 7,29–7,31 ppm (m, 2H, H<sup>2</sup>), 7,75–7,78 ppm (m, 1H, H<sup>1</sup>)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (D<sub>2</sub>O; pD = 12,3; 151 MHz):** 55,47 ppm (d, 2C, C<sup>7</sup>,  $^3J_{\text{CP}} = 7,6 \text{ Hz}$ ), 57,04 ppm (d, 2C, C<sup>5</sup>,  $^1J_{\text{CP}} = 101 \text{ Hz}$ ), 61,04 ppm (d, 2C, C<sup>4</sup>,  $^3J_{\text{CP}} = 6,5 \text{ Hz}$ ), 67,82 ppm (s, 2C, C<sup>8</sup>), 69,60 ppm (s, 2C, C<sup>9</sup>), 123,4 ppm (s, 2C, C<sup>2</sup>), 138,9 ppm (s, 1C, C<sup>1</sup>), 158,3 ppm (s, 2C, C<sup>3</sup>)

**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (D<sub>2</sub>O; pD = 12,3; 121 MHz):** 22,36 ppm (s, 2P, P<sup>6</sup>)

**MS-ESI:** (+): 408,2  $[M+H]^+$  (teor. 408,3), 430,2  $[M+Na]^+$  (teor. 430,3), (-): 406,2  $[M-H]^-$  (teor. 406,3)

**TLC:** MF = *i*-PrOH:NH<sub>3</sub>:H<sub>2</sub>O 7:3:3,  $R_f$  = 0,7 (UV)

## 4 Výsledky a diskuze

### 4.1 Syntéza 2,6-pyridinbis(karbaldehydu)

2,6-pyridinbis(karbaldehyd) (látka **2**) byl připraven selektivní oxidací 2,6-pyridinbis(methanolu) (látka **1**) v prostředí chloroformu jako rozpouštědla. Oproti původnímu článku<sup>22</sup> bylo použito poloviční množství aktivovaného oxidu manganičitého. Dalším rozdílem oproti článku<sup>22</sup> byla skutečnost, že použitý aktivovaný oxid manganičitý nebyl čerstvě připraven, nýbrž byl použit aktivovaný oxid manganičitý zakoupený u firmy Fluka určený pro oxidace. Důvodem byly lepší oxidační vlastnosti tohoto aktivovaného oxidu manganičitého. Pro odfiltrování zbylého oxidu manganičitého na fritě S4 bylo nutné přidat vrstvu křemeliny, neboť oxid manganičitý byl natolik jemný, že samotnou fritou procházel. K přečištění produktu nebyla použita rekrystalizace z hexanu, tak jako v článku<sup>22</sup>, protože teplota varu hexanu je pouze 69 °C, což poté při ochlazení na laboratorní teplotu neposkytovalo dostatečný teplotní rozdíl a snižovalo účinek rekrystalizace. Místo toho byla zvolena chromatografie na SiO<sub>2</sub> s mobilní fází CHCl<sub>3</sub>:MeOH 30:1. Výtěžek reakce byl, stejně jako v článku<sup>22</sup>, 53 %. Tato skutečnost je pravděpodobně zapříčiněna adsorpcí molekul produktu na zbytky oxidu manganičitého. K vymytí většího množství produktu nepomohlo ani vícenásobné promytí diethyletherem, které by mělo způsobit vysycení koordinačních míst oxidu manganičitého. Nebyl úspěšný ani pokus o kontinuální extrakci v Soxhletově extraktoru. Z výše zmíněného je možné usoudit, že produkt pravděpodobně není k oxidu poután pouze koordinačně-kovalentní vazbou, ale celý systém skýtá složitější adsorpční jevy.

### 4.2 Syntéza 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Makrocyclus 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (látka **4**) byl připraven reduktivní aminací připraveného 2,6-pyridinbis(karbaldehydu) (látka **2**) za použití chloridu manganatého jako templátu v prostředí methanolu jako rozpouštědla. Pro aminaci byl použit 1,8-diamino-3,6-dioxooktan (látka **3**). Redukce proběhla pomocí tetrahydridoboritanu sodného. Manganaté kationty mají vhodnou velikost v roli templátu. Atomy obou látek, každé látky z opačné strany, se nejprve k těmto iontům koordinují, což způsobuje vhodné předuspořádání pro reakci za vzniku kýženého makrocyclu. Po doreagování se do reakční směsi přidává voda, která napomáhá vysrážení zbylého hydroxidu manganatého. Dále probíhá extrakce makrocyclu z bazické vodné fáze do dichlormethanu. Organická fáze je vysušena bezvodým síranem sodným a následně odpařena, čímž je získán produkt.

Chromatografie na  $\text{SiO}_2$  s mobilní fází  $\text{EtOH}:\text{NH}_3$  10:1 je bezproblémová, neboť rozdíl polarit makrocyklu a nedouzavřeného makrocyklu, který obsahuje alkoholovou a primární aminovou skupinu, je pro rozdělení dostačující. Výtěžek reakce pouhých 22 % byl pravděpodobně způsoben, podobně jako v případě 2,6-pyridinbis(karbaldehydu) (**kap. 4.1**), adsorpcí většího množství makrocyklu na jemný oxid manganitý, což značně omezovalo možnost jeho vyextrahování. Svojí roli mohlo hrát též použití nevysušených rozpouštědel v kombinaci s hydrátem manganaté soli. Na templátový intermediát reakce se tak mohla částečně koordinovat voda a mohlo tak dojít ke snížení účinnosti reakce.

### 4.3 Syntéza $\text{Et}_4\text{L}^1$

Makrocyklus  $\text{Et}_4\text{L}^1$  (látka **5**) byl připraven zavedením diethyl methylfosfonátových pendantních ramen na makrocyklus 15-py $\text{N}_3\text{O}_2$  (látka **4**) reakcí Mannichova typu, podobně jako v článku<sup>24</sup> a diplomové práci<sup>25</sup>. Přitom byl použit nadbytek triethylfosfitu (cca 50 mol. ekv.), který sloužil zároveň jako reaktant i rozpouštědlo. Jako alkylační činidlo pro vznik methylenového můstku, který zprostředkovává napojení obou diethyl fosfonátových skupin na sekundární aminové skupiny výchozího makrocyklu, byl použit paraformaldehyd. Byla mu dána přednost před plynným formaldehydem či jeho vodným roztokem (formalínem) pro jeho pevný stav za laboratorní teploty, který umožňuje snazší manipulaci. Pro čištění produktu byla použita chromatografie na silném kationtovém iontoměniči Dowex 50. Kolona s iontoměničem v  $\text{H}^+$  cyklu byla nejprve promyta ethanolem, aby se po nanesení produktu triethylfosfit snadněji též ethanolem vymyl. Ostatní nečistoty byly vymyty roztokem  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$  1:1. Produkt byl eluován roztokem  $\text{EtOH}:\text{konc.aq.NH}_3$  5:1. Výtěžek reakce pouhých 61 % byl pravděpodobně zapříčiněn ztrátou části produktu během chromatografie na iontoměniči z důvodu značného opotřebení použitého iontoměniče. Malá část produktu též mohla vytéct již při promývání iontoměniče směsí ethanolu s vodou.

### 4.4 Syntéza $\text{H}_4\text{L}^1$

Finální ligand  $\text{H}_4\text{L}^1$  byl připraven kyselou hydrolyzou esterových skupin  $\text{Et}_4\text{L}^1$  (látka **5**) v prostředí 19% kyseliny chlorovodíkové, která plnila funkci jak hydrolytického činidla, tak i rozpouštědla. Produkt byl vyčištěn chromatografií na silném kationtovém iontoměniči Dowex 50. Po nanesení produktu byl iontoměnič promyt destilovanou vodou pro odstranění nežádoucích nečistot hydrolyzy. Produkt byl eluován 5% roztokem vodného

amoniaku. S reakcí ani s čištěním nebyl žádný problém, čemuž odpovídal i odhadovaný výtěžek 91 %.

#### 4.5 Syntéza $H_2L^2$

Finální ligand  $H_2L^2$  byl připraven fosfa-Mannichovou reakcí makrocyklu 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> s nadbytkem kyseliny fosforové (cca 10 mol. ekv.) a paraformaldehydem v prostředí ethanolu jako rozpouštědla. Na výchozí makrocyklus byla tak přes methylenový můstek zavedena dvě fosfinátová pendantní ramena. Produkt byl vyčištěn chromatografií na silném kationtovém iontoměniči Dowex 50. Po nanesení produktu byl iontoměnič promyt destilovanou vodou pro odstranění kyseliny fosforové. Produkt byl eluován 10% roztokem vodného pyridinu. Výtěžek reakce byl pouhých 55 %. Důvodem nízkého výtěžku byla skutečnost, že reakcí vznikl kromě kýženého ligandu též i intermediát s pouze jedním pendantním ramenem, jehož molekulární ion byl vedle molekulárního iontu produktu též patrný v hmotnostním spektru. Makrocyklus s jedním fosfinátovým ramenem nebyl 10% roztokem vodného pyridinu z iontoměniče vymyt, neboť díky sekundární aminové skupině vykazoval vyšší bazicitu. Byl vymyt následně až 5% roztokem vodného amoniaku.

Před použitím výše zmíněných reakčních podmínek byla reakce nejprve vyzkoušena s menším nadbytkem kyseliny fosforové (cca 2,2 mol. ekv.) za použití koncentrované kyseliny octové jako rozpouštědla podle obdobných podmínek jako v článku<sup>26</sup>. Nicméně reakcí vznikal vedle chtěného produktu též makrocyklus s jedním pendantním ramenem obsahující na druhé straně methylovou skupinu. Ten se vzhledem k malému množství obou produktů nedařilo oddělit. Proto byly tyto reakční podmínky zavrhnuty.

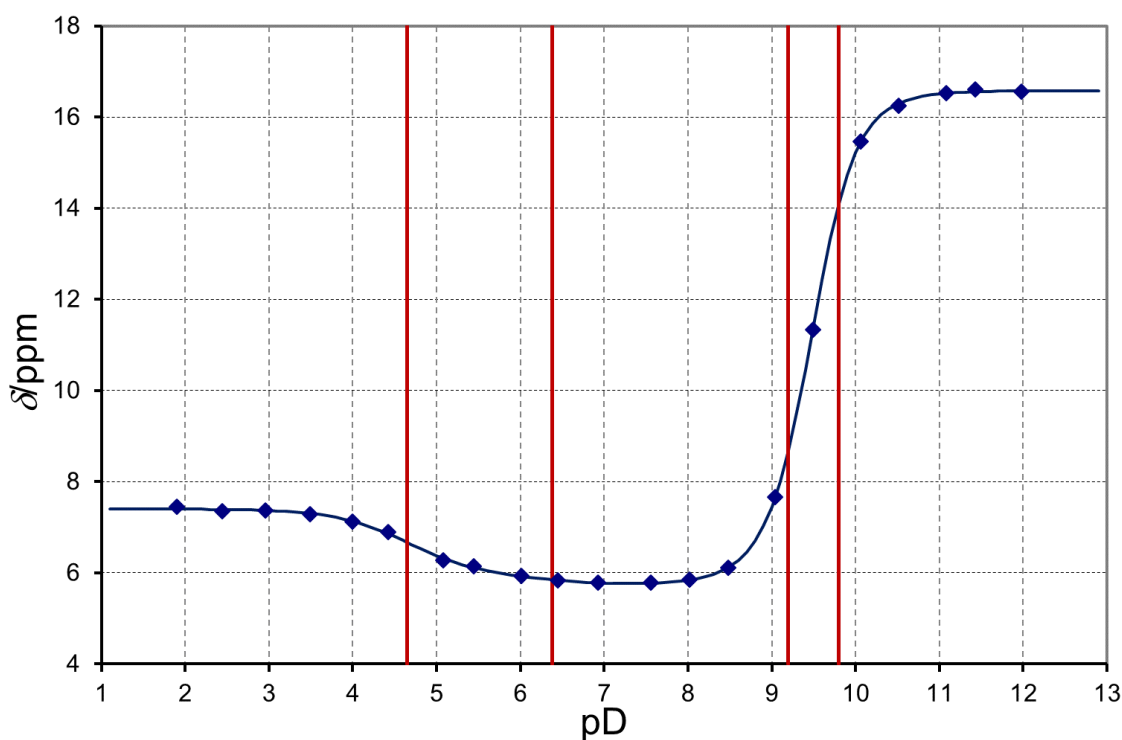
#### 4.6 Pokus o přípravu $Ce^{3+}$ komplexu s ligandem $H_4L^1$

Byl proveden pokus o přípravu  $Ce^{3+}$  komplexu s ligandem  $H_4L^1$ . Jako zdroj ceritých iontů bylo přitom použito 1,2 mol. ekv. 0,051M vodného roztoku chloridu ceritého. Přebytek iontů  $Ce^{3+}$  se z roztoku vysrážel v podobě  $Ce(OH)_3$ , který byl z roztoku odstraněn přefiltrováním přes mikrofiltr. Před komplexací bylo upraveno pH na hodnotu 7, což mělo způsobit částečnou deprotonizaci koordinačních míst a podpořit tak vznik komplexu. Komplexace probíhala při teplotě 60 °C. Na základě  $^1H$  i  $^{31}P$  NMR spekter lze usoudit, že komplex vznikal, neboť zmizely signály výchozího volného ligandu. Nicméně signály produktu byly extrémně široké (prakticky nedekovatelné), což mohlo být způsobeno jak paramagnetizmem ceritého iontu, tak i konformačními změnami komplexu.

## 4.7 NMR titrace

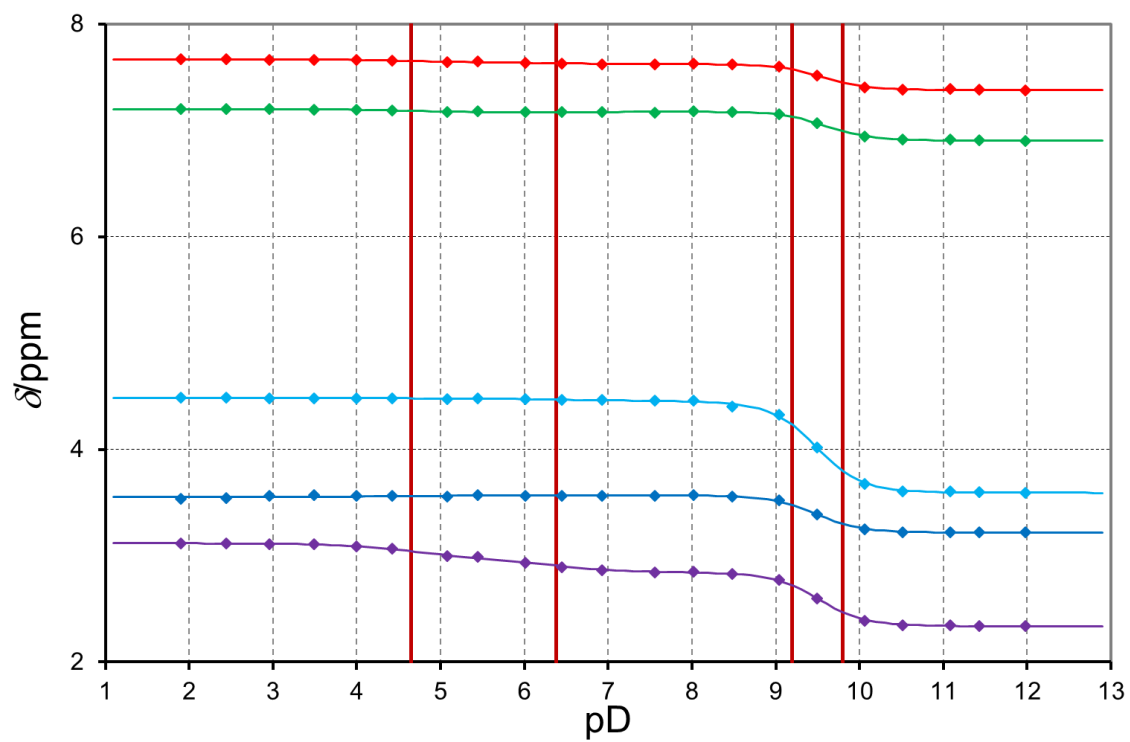
Pomocí NMR titrace byly stanoveny hodnoty dekadických logaritmů protonizačních/disociačních konstant ( $\log K_H = pK_a$ ) ligandů  $H_4L^1$  a  $H_2L^2$ . Pro porovnání acidobazických vlastností studovaných ligandů byla provedena NMR titrace samotného pyridinu jakožto základního komponentu obou ligandů. Ztitrován byl také 2,6-bis(aminomethyl)pyridin pro srovnání acidobazických vlastností aminoskupin.

První titrovanou látkou byl ligand  $H_4L^1$ . Byl vynesena graf závislosti chemického posunu signálu v  $^{31}P\{^1H\}$  spektru na pD (**Obr. 11**) a graf závislosti chemického posunu jednotlivých signálů v  $^1H$  spektru na pD (**Obr. 12**). Barevné přiřazení titračních křivek k jednotlivým atomům vodíku ligandu  $H_4L^1$  ilustruje **Obr. 13**. Změna chemického posunu signálu v  $^{31}P\{^1H\}$  spektru v průběhu titrace je znázorněna na **Obr. 14**. Změna chemického posunu alifatických signálů v  $^1H$  spektru v průběhu titrace je znázorněna na **Obr. 15**. Získané hodnoty protonizačních konstant jsou shrnuty v **Tab. 6**.

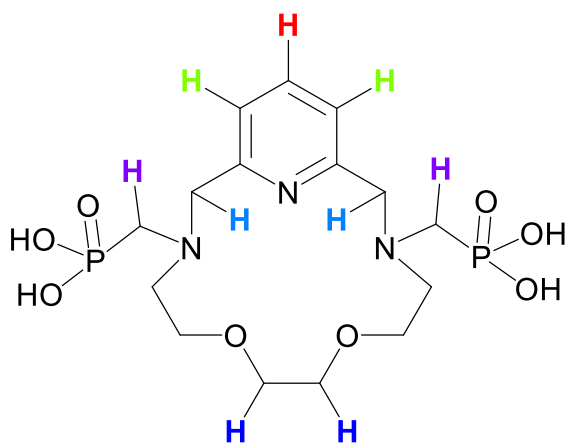


Obr. 11: Graf závislosti chemického posunu signálu  $H_4L^1$  v  $^{31}P\{^1H\}$  spektru na pD. Červené kolmice k ose pD vyznačují hodnoty  $pK_a$

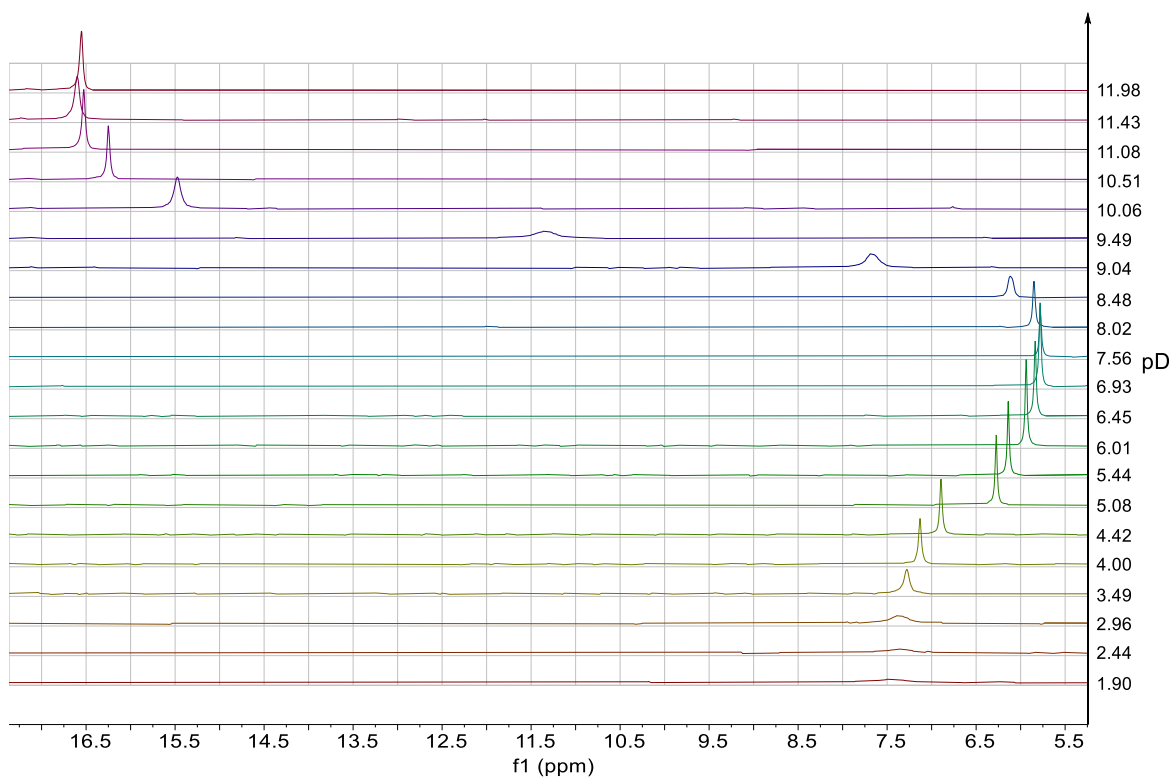




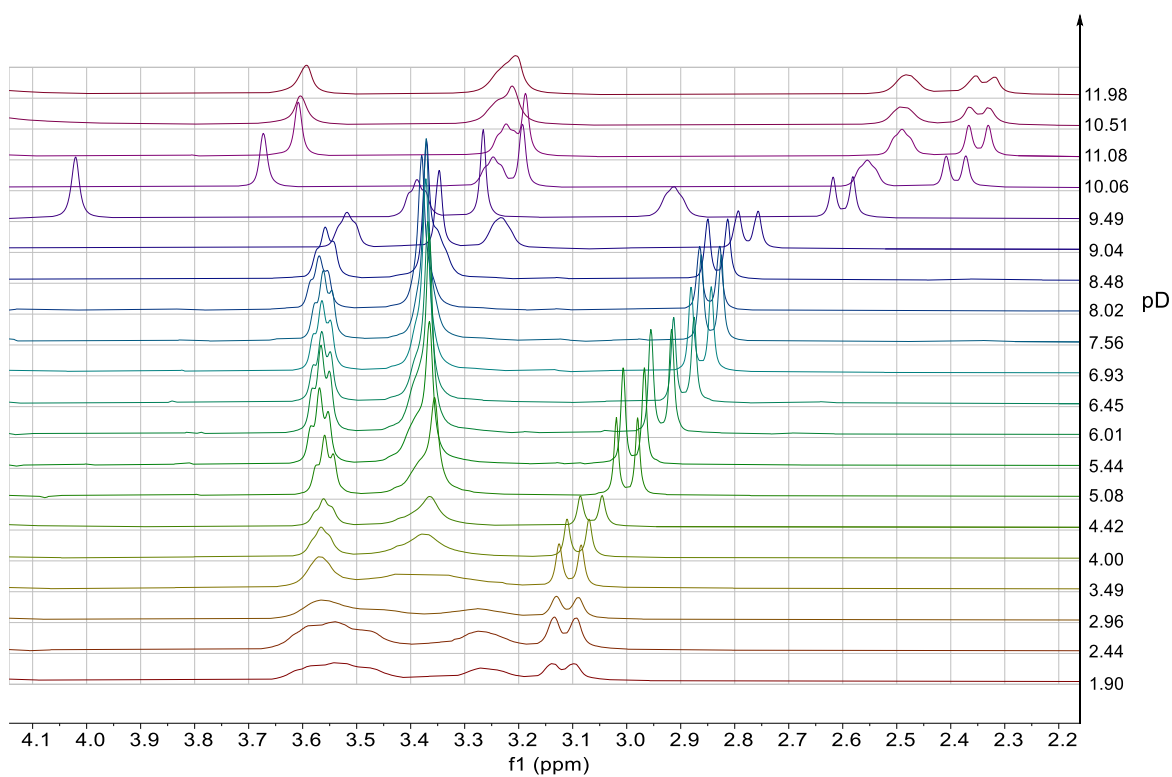
Obr. 12: Graf závislosti chemického posunu jednotlivých signálů  $H_4L^1$  v  $^1H$  spektru na pD.  
Červené kolmice k ose pD vyznačují hodnoty  $pK_a$



Obr. 13: Barevné přiřazení titračních křivek ligandu  $H_4L^1$  z Obr. 12 k jednotlivým atomům vodíku



Obr. 14: Změna chemického posunu signálu  $\text{H}_4\text{L}^1$  v  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  spektru v průběhu titrace

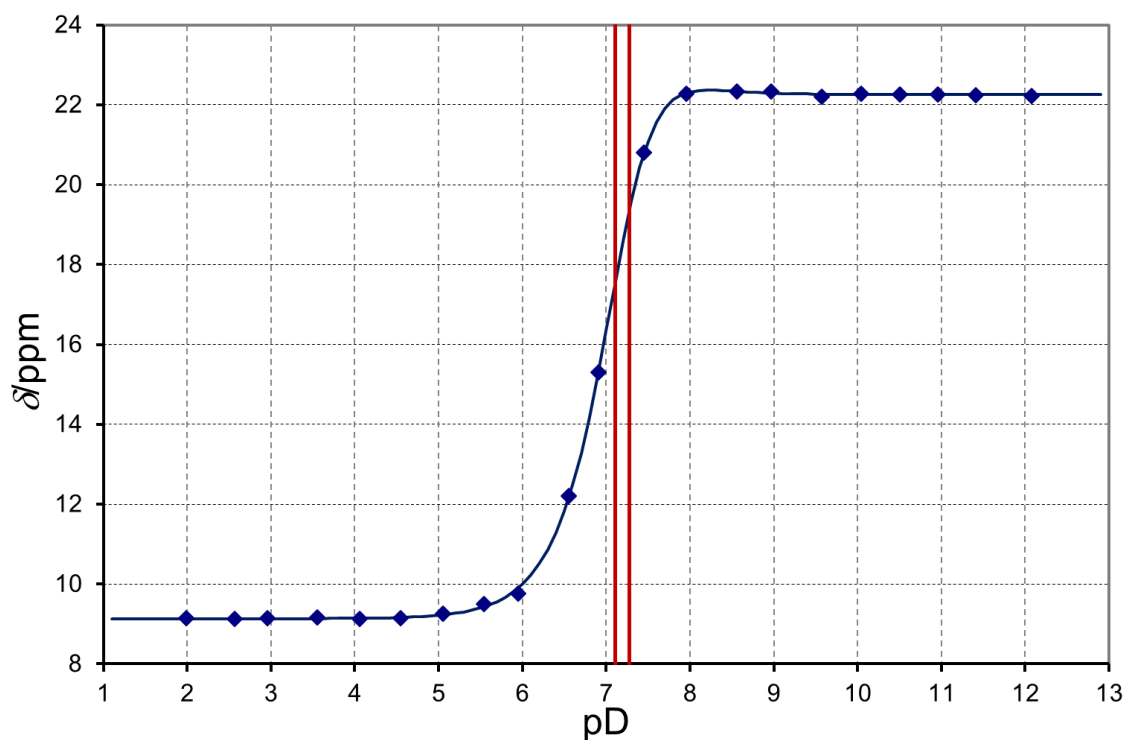


Obr. 15: Změna chemického posunu alifatických signálů  $\text{H}_4\text{L}^1$  v  $^1\text{H}$  spektru v průběhu titrace

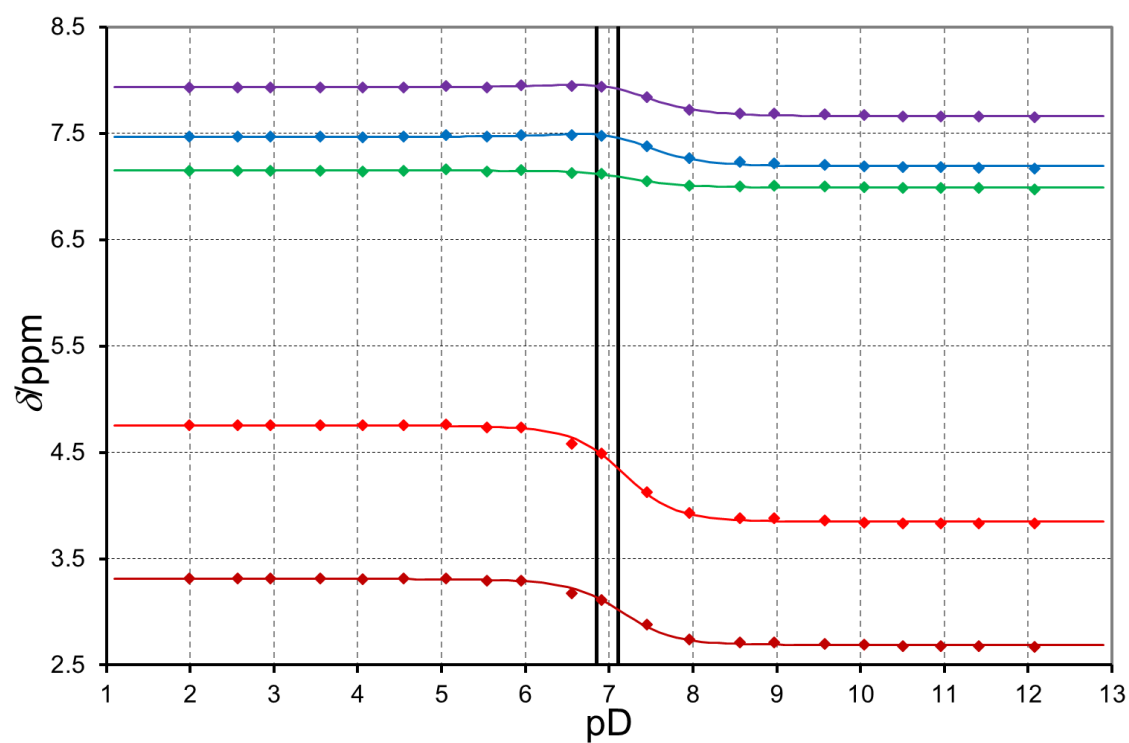
Tabulka 6: Získané hodnoty protonizačních konstant  $\log K_H = pK_a$  ligandu  $H_4L^1$  pomocí NMR titrace.

Forma ligandu	$\log K_H = pK_a$	Místo protonizace
HL	9,80(1)	alifatická aminoskupina
H <sub>2</sub> L	9,20(2)	alifatická aminoskupina
H <sub>3</sub> L	6,4(2)	P(1)–OH
H <sub>4</sub> L	4,7(2)	P(2)–OH

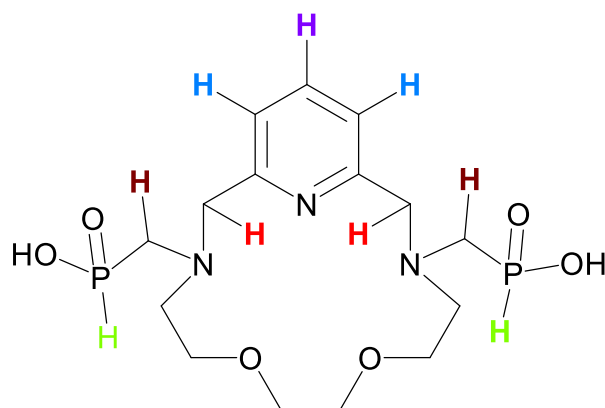
Druhou titrovanou látkou byl ligand  $H_2L^2$ . Byl opět vynesena graf závislosti chemického posunu signálu v  $^{31}P\{^1H\}$  spektru na pD (**Obr. 16**) a graf závislosti chemického posunu jednotlivých signálů v  $^1H$  spektru na pD (**Obr. 17**). Barevné přiřazení titračních křivek k jednotlivým atomům vodíku ligandu  $H_2L^2$  ilustruje **Obr. 18**. Změna chemického posunu signálu v  $^{31}P\{^1H\}$  spektru v průběhu titrace je znázorněna na **Obr. 19**. Změna chemického posunu alifatických signálů v  $^1H$  spektru je znázorněna na **Obr. 20**. Získané hodnoty protonizačních konstant jsou shrnuty v **Tab. 7**.



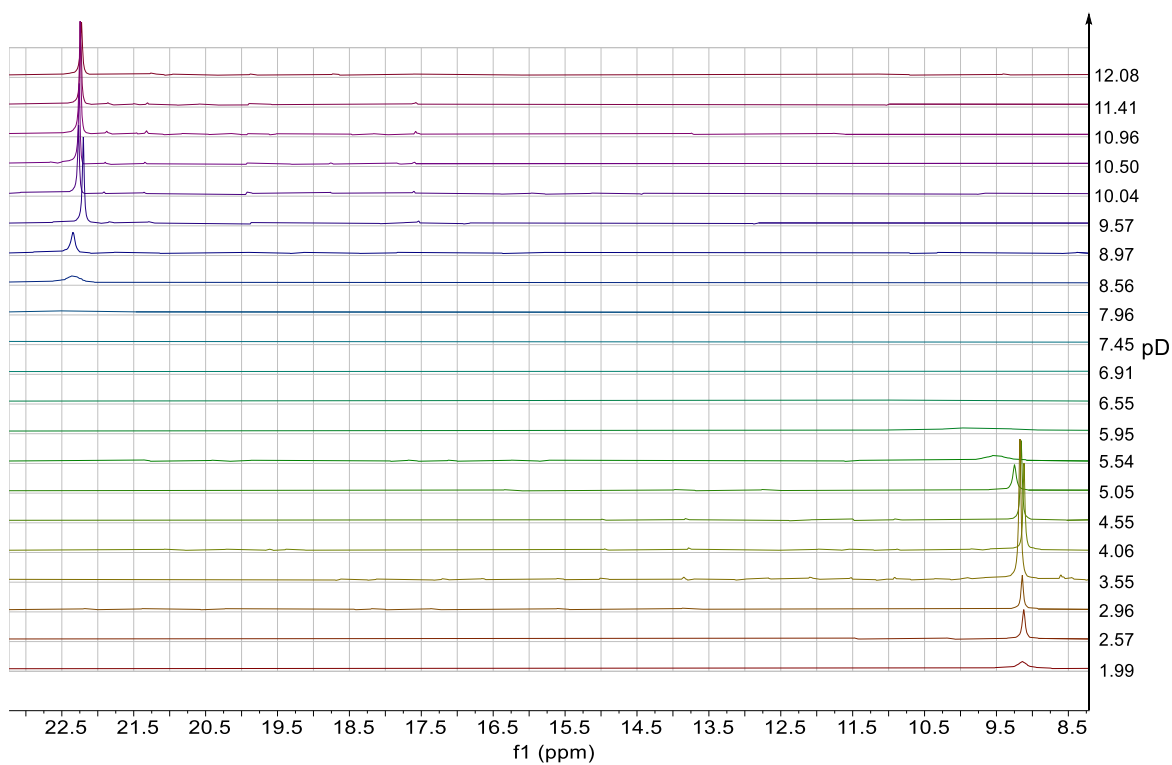
Obr. 16: Graf závislosti chemického posunu signálu  $H_2L^2$  v  $^{31}P\{^1H\}$  spektru na pD. Červené kolmice k ose pD vyznačují hodnoty  $pK_a$



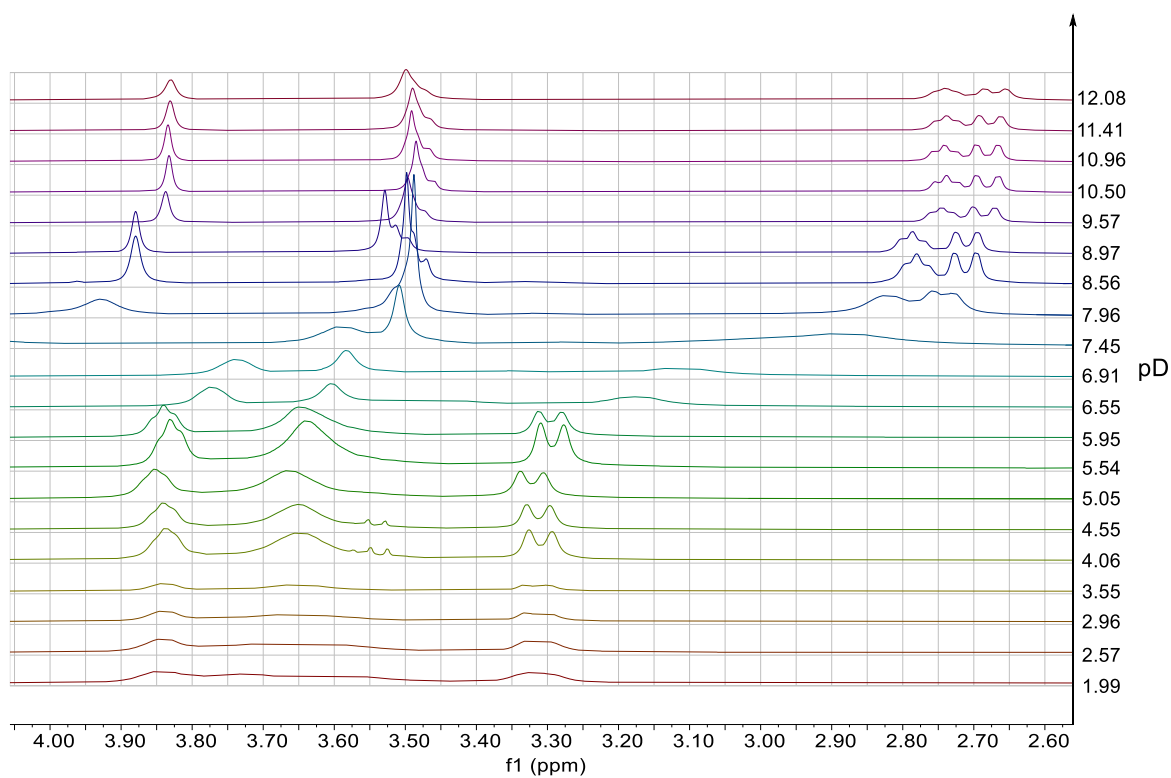
Obr. 17: Graf závislosti chemického posunu jednotlivých signálů  $\text{H}_2\text{L}^2$  v  $^1\text{H}$  spektru na pD. Černé kolmice k ose pD vyznačují hodnoty  $\text{p}K_a$



Obr. 18: Barevné přiřazení titračních křivek ligandu  $\text{H}_2\text{L}^2$  z Obr. 17 k jednotlivým atomům vodíku



Obr. 19: Změna chemického posunu signálu  $\text{H}_2\text{L}^2$  v  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  spektru v průběhu titrace

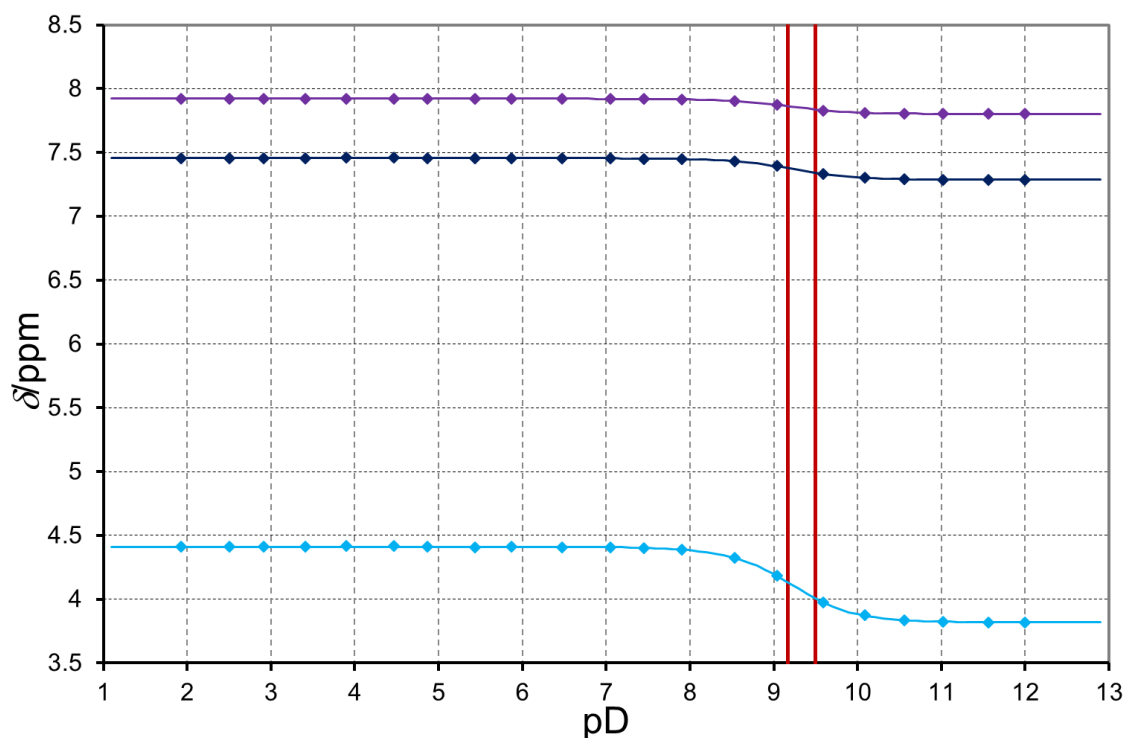


Obr. 20: Změna chemického posunu alifatických signálů  $\text{H}_2\text{L}^2$  v  $^1\text{H}$  spektru v průběhu titrace

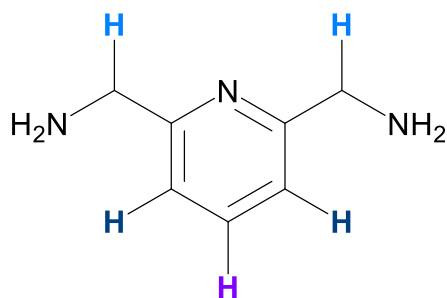
Tab. 7: Získané hodnoty protonizačních konstant  $\log K_H = pK_a$  ligandu  $H_2L^2$  pomocí NMR titrace.

Forma ligandu	$\log K_H = pK_a$	Místo protonizace
HL	7,28(2)	alifatická aminoskupina
$H_2L$	7,11(2)	alifatická aminoskupina

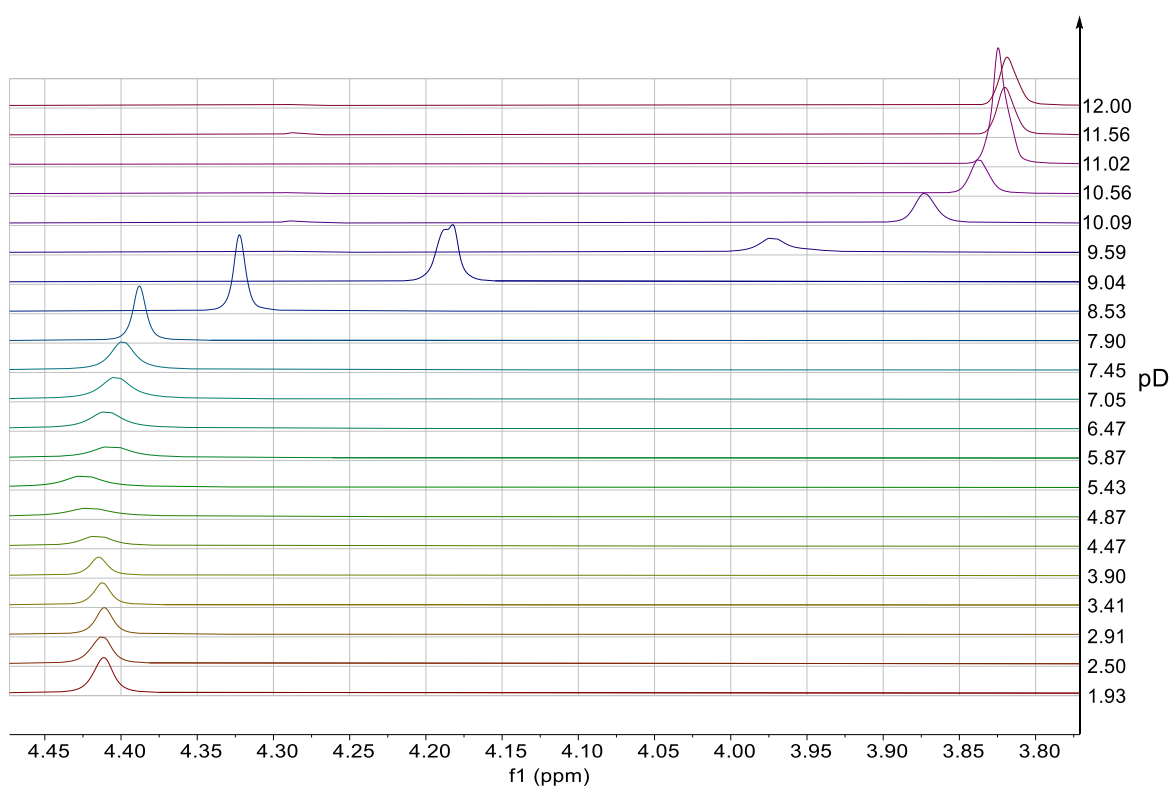
Třetí titrovanou látkou byl 2,6-bis(aminomethyl)pyridin. Byl vynesena graf závislosti chemického posunu signálů v  $^1H$  spektru na pD (**Obr. 21**). Barevné přiřazení titračních křivek k jednotlivým atomům vodíku 2,6-bis(aminomethyl)pyridinu ilustruje **Obr. 22**. Změna chemického posunu signálů v  $^1H$  spektru v průběhu titrace je znázorněna na **Obr. 23**. Získané hodnoty protonizačních konstant jsou shrnuty v **Tab. 8**.



Obr. 21 Graf závislosti chemického posunu jednotlivých signálů 2,6-bis(aminomethyl)pyridinu v  $^1H$  spektru na pD. Červené kolmice k ose pD vyznačují hodnoty  $pK_a$



Obr. 22: Barevné přiřazení titračních křivek 2,6-bis(aminomethyl)pyridinu z Obr. 21 k jednotlivým atomům vodíku

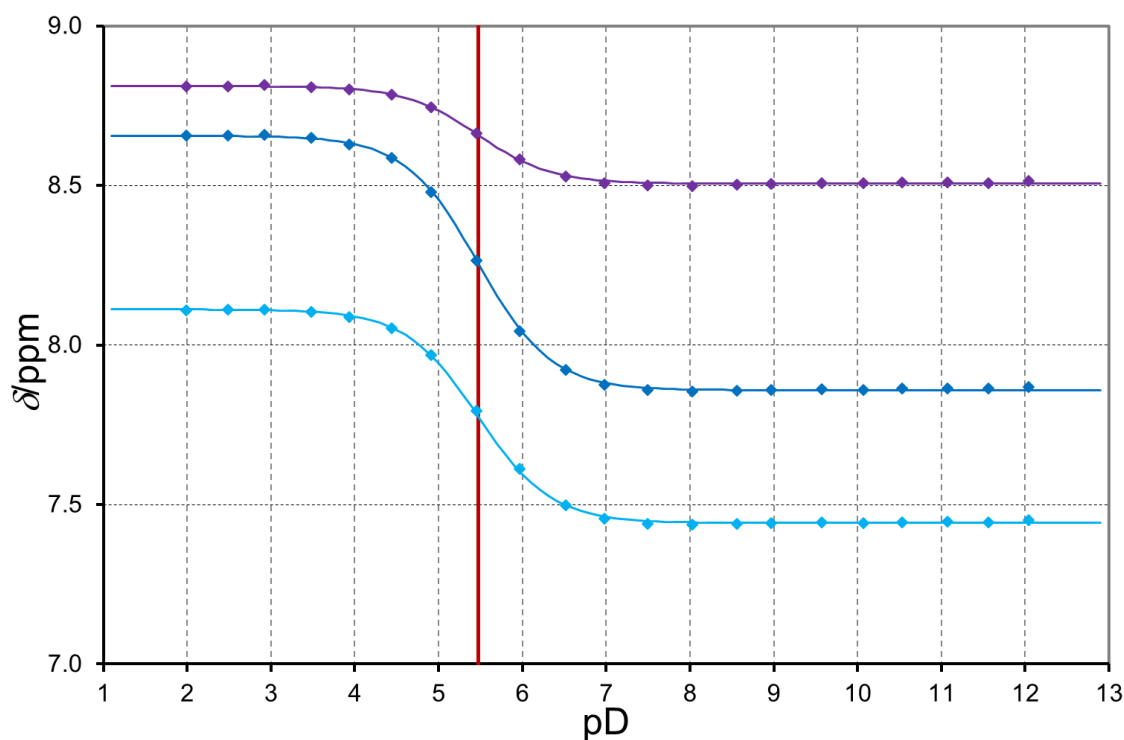


Obr. 23: Změna chemického posunu alifatického signálu 2,6-bis(aminomethyl)pyridinu v  $^1\text{H}$  spektru v průběhu titrace

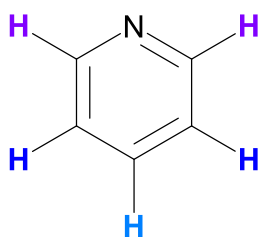
Tabulka 8: Získané hodnoty protonizačních konstant  $\log K_H = pK_a$  2,6-bis(aminomethyl)pyridinu pomocí NMR titrace.

Forma látky	$\log K_H = pK_a$	Místo protonizace
HL	9,50(7)	alifatická aminoskupina
H <sub>2</sub> L	9,2(1)	alifatická aminoskupina

Poslední titrovanou látkou byl pyridin. Byl vynesena graf závislosti chemického posunu signálů v  $^1\text{H}$  spektru na pD (**Obr. 24**). Barevné přiřazení titračních křivek k jednotlivým atomům vodíku pyridinu ilustruje **Obr. 25**. Změna chemického posunu vodíkových signálů v  $^1\text{H}$  spektru v průběhu titrace je znázorněna na **Obr. 26**. Získaná hodnota protonizační konstanty je uvedena v **Tab. 9**.

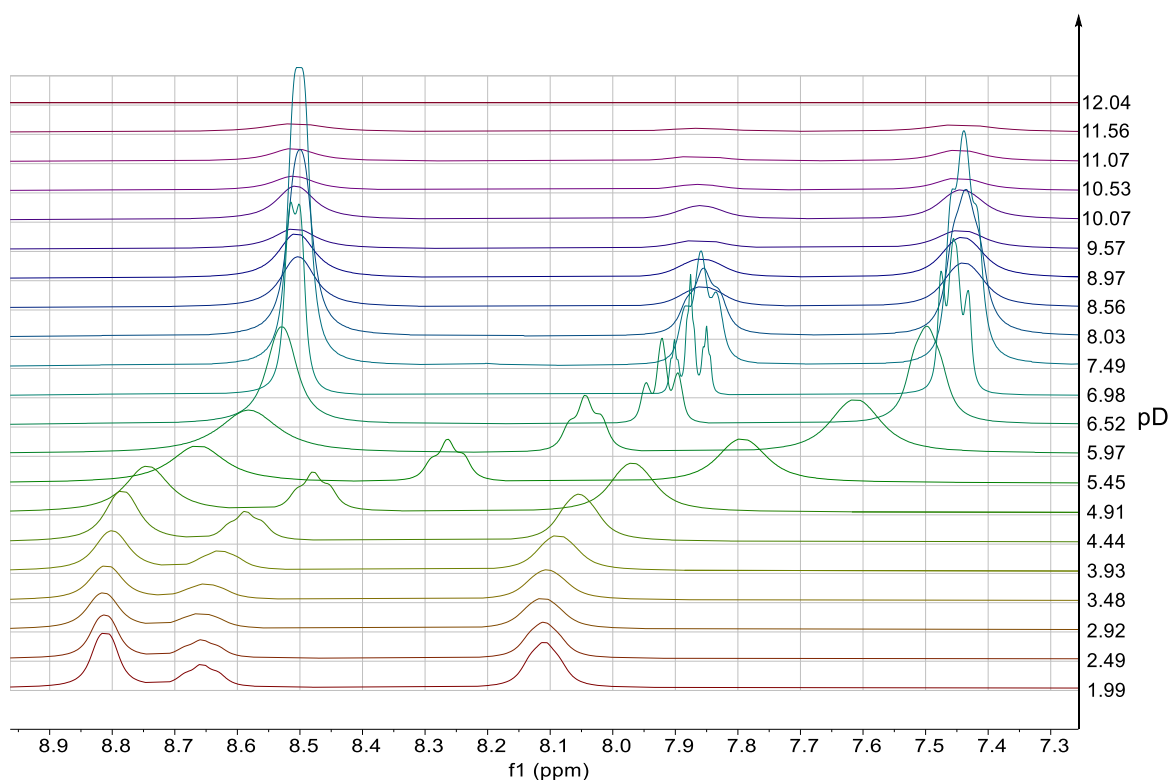


Obr. 24: Graf závislosti chemického posunu jednotlivých signálů pyridinu v  $^1\text{H}$  spektru na pD. Červená kolmice k ose pD vyznačuje hodnotu  $\text{p}K_a$



Obr. 25: Barevné přiřazení titračních křivek pyridinu z **Obr. 24** k jednotlivým atomům vodíku





Obr. 26: Změna chemického posunu vodíkových signálů pyridinu v  $^1\text{H}$  spektru v průběhu titrace

Tabulka 9: Získaná hodnota protonizační konstanty  $\log K_H = pK_a$  pyridinu pomocí NMR titrace.

Forma látky	$\log K_H = pK_a$	Místo protonizace
HL	5,470(6)	dusík pyridinu

Pomocí NMR titrace byly pro ligand  $\text{H}_4\text{L}^1$  získány čtyři hodnoty konsektivních protonizačních konstant  $\log K_H = pK_a$ . První konstanta odpovídá protonizaci první aminové skupiny, druhá konstanta protonizaci druhé aminové skupiny. Další dvě konstanty odpovídají protonizaci atomu kyslíku na fosfonátové skupině, každé na jiném pendantním rameni. Hodnoty  $\log K_H$  pro zbylé P–OH skupiny určeny nebyly, neboť se pravděpodobně nacházejí v ještě kyselější oblasti, než ve které byla titrace provedena. Nebyla též pozorována protonizace pyridinu. Důvodem byla s největší pravděpodobností vysoká nábojová hustota způsobena protonizací vedlejších alifatických aminoskupin. Ta protonizaci atomu dusíku na pyridinu znemožňovala, neboť by docházelo k příliš velké elektrostatické repulzi, která by byla energeticky nevýhodnou.

Pro ligand  $\text{H}_2\text{L}^2$  byly získány dvě hodnoty konsektivních protonizačních konstant  $\log K_H = pK_a$ . První konstanta odpovídá protonizaci první aminoskupiny. Druhá konstanta

odpovídá protonizaci druhé aminoskupiny. Protonizace fosfinátových skupin, obdobně jako v případě zbylých dvou hydroxylových skupin v předchozím případě, nebyla pozorována. Jejich hodnoty  $\log K_H$  se též pravděpodobně nacházejí v kyslejší oblasti, než do které byla závislost proměřena. Protonizace pyridinu též z výše zmíněných důvodů pozorována nebyla.

2,6-bis(aminomethyl)pyridin byl titrován především pro porovnání acidobazických vlastností aminoskupin s aminoskupinami obou ligandů. Byly získány opět dvě hodnoty  $\log K_H$ , každá pro jednu aminoskupinu, které se blížily hodnotám  $\log K_H$  aminoskupin ligandu  $H_4L^2$ . Protonizace atomu dusíku na pyridinu opět pozorována nebyla.

Při titraci pyridinu bylo prokázáno, že s protonizací atomu dusíku pyridinu je v  $^1H$  NMR spektru spojena výrazná změna chemického posunu. Byla získána hodnota  $\log K_H$  této protonizace. Naproti tomu u ligandů  $H_4L^1$  a  $H_2L^2$  a u 2,6-bis(aminomethyl)pyridinu prakticky žádná změna chemického posunu vodíkových atomů pyridinové skupiny v  $^1H$  spektrech v kyselé oblasti pozorována nebyla. To potvrzuje skutečnost, že se u těchto látek v příslušném rozsahu pD atom dusíku pyridinu opravdu neprotonizuje.

Zjištěné hodnoty  $\log K_H$  alifatických aminoskupin ligandu  $H_4L^1$  se nacházejí v bazičtější oblasti než hodnoty  $\log K_H$  alifatických aminoskupin ligandu  $H_2L^2$ . Fosfonátové skupiny deprotonizovaného ligandu  $H_4L^1$  obsahují totiž dva atomy kyslíku s nábojem  $1-$ , tzn. náboj fosfonátové skupiny je  $2-$ . Tato zvýšená elektronová hustota způsobuje potlačení záporného indukčního efektu fosfonátové skupiny, což vyúsťuje ve zvýšení bazicity sousedních alifatických aminoskupin. Naproti tomu fosfinátové skupiny deprotonizovaného ligandu  $H_2L^2$  nesou pouze náboj  $1-$ . To nekompenzuje záporný indukční efekt fosfinátové skupiny, což vede ke snížení bazicity sousedních alifatických aminoskupin.<sup>27</sup> Zjištěné hodnoty  $\log K_H$  ligandu  $H_4L^1$  odpovídající druhému stupni fosfonové kyseliny se nacházejí, v porovnání s podobnými fosfonátovými ligandy, v obvyklé oblasti.<sup>28,29</sup>

## 5 Závěr

V rámci této bakalářské práce byly připraveny dva nové ligandy  $H_4L^1$  a  $H_2L^2$ , které byly charakterizovány pomocí NMR, MS a TLC. Dále byly získány pomocí NMR titrace některé protonizační konstanty  $\log K_H (= pK_a)$  těchto látek. Pro srovnání acidobazických vlastností syntetizovaných ligandů byla provedena též NMR titrace 2,6-bis(aminomethyl)pyridinu a pyridinu za zisku příslušných protonizačních konstant. Byla prokázána skutečnost, že v případě připravovaných ligandů a 2,6-bis(aminomethyl)pyridinu, které obsahují 2,6-disubstituovaný pyridin, nedochází k protonizaci dusíkového atomu pyridinu. Alifatická aminoskupina ligandu  $H_4L^1$  vykazuje oproti alifatickým aminoskupinám ligandu  $H_2L^2$  vyšší bazicitu z důvodu většího negativního náboje na fosfonátových skupinách oproti skupinám fosfinátovým.<sup>27</sup>

## 6 Literatura

- (1) Výzkum – Skupina koordinační a bioanorganické chemie  
<http://web.natur.cuni.cz/anorchem/koordchem/vyzkum> (accessed Mar 29, 2020).
- (2) Příprav se – Obecná a anorganická chemie: Názvosloví koordinačních sloučenin  
<https://e-learning.vscht.cz/mod/page/view.php?id=13076> (accessed Mar 31, 2020).
- (3) Jursík, F. *Anorganická chemie kovů*, 1st ed.; VŠCHT: Praha, 2005; p 152.
- (4) Lawrance, G. A. *Introduction to Coordination Chemistry*; Inorganic chemistry; Wiley: Chichester, U.K., 2010.
- (5) Lukeš, I.; Mička, Z. *Anorganická chemie II.: (systematická část)*; Karolínium: Praha, 1998.
- (6) Kettle, S. F. A. *Physical Inorganic Chemistry: A Coordination Chemistry Approach.*; Springer Berlin / Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2013.
- (7) Martell, A. E.; Hancock, R. D. The Chelate, Macrocyclic, and Cryptate Effects. In *Coordination Chemistry*; Kauffman, G. B., Ed.; ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, 1994; Vol. 565, pp 240–254.  
<https://doi.org/10.1021/bk-1994-0565.ch020>.
- (8) Adamson, A. W. A Proposed Approach to the Chelate Effect <sup>1</sup>. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76 (6), 1578–1579. <https://doi.org/10.1021/ja01635a030>.
- (9) Burgot, J.-L. Stability of Complexes: Some Elements Concerning the Kinetics of Their Formation. In *Ionic Equilibria in Analytical Chemistry*; Springer New York: New York, NY, 2012; pp 439–459. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-8382-4\\_24](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-8382-4_24).
- (10) *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*; Melson, G. A., Ed.; Plenum Press: New York, 1979.
- (11) Hancock, R. D.; Martell, A. E. The Chelate, Cryptate and Macrocyclic Effects. *Comments on Inorganic Chemistry* **1988**, 6 (5–6), 237–284.  
<https://doi.org/10.1080/02603598808072293>.

- (12) Peters, J. A.; Djanashvili, K.; Geraldes, C. F. G. C.; Platas-Iglesias, C. The Chemical Consequences of the Gradual Decrease of the Ionic Radius along the Ln-Series. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *406*, 213146. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.213146>.
- (13) Housecroft, C. E.; Sharpe, A. G. *Inorganic Chemistry*, 4th ed.; Pearson: Harlow, England, New York, 2012.
- (14) Cotton, S. A.; Harrowfield, J. M. Lanthanides: Coordination Chemistry. In *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*; Scott, R. A., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2012; p eibc2062. <https://doi.org/10.1002/9781119951438.eibc2062>.
- (15) Kotková, Z.; Pereira, G. A.; Djanashvili, K.; Kotek, J.; Rudovský, J.; Hermann, P.; Vander Elst, L.; Muller, R. N.; Geraldes, C. F. G. C.; Lukeš, I.; Peters, J. A. Lanthanide(III) Complexes of Phosphorus Acid Analogues of H<sub>4</sub> DOTA as Model Compounds for the Evaluation of the Second-Sphere Hydration. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *2009* (1), 119–136. <https://doi.org/10.1002/ejic.200800859>.
- (16) Jurisson, S.; Berning, D.; Jia, Wei.; Ma, Dangshe. Coordination Compounds in Nuclear Medicine. *Chem. Rev.* **1993**, *93* (3), 1137–1156. <https://doi.org/10.1021/cr00019a013>.
- (17) Wadas, T. J.; Wong, E. H.; Weisman, G. R.; Anderson, C. J. Coordinating Radiometals of Copper, Gallium, Indium, Yttrium, and Zirconium for PET and SPECT Imaging of Disease. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (5), 2858–2902. <https://doi.org/10.1021/cr900325h>.
- (18) Jan Kotek, Ivan Lukeš. Cheláty pro Využití v Biomedicínských Oborech. Chem. Listy. 2010, Stránky 1163–1174.
- (19) Josef Novotný. Leksell Gamma Knife – Past, Present and Future. Clinician and Technology. 2012.
- (20) HOLÁ, Kateřina. Nové Ligandy pro Medicínské Aplikace. 2010. Bakalářská Práce. Univerzita Karlova, Přírodovědecká Fakulta, Katedra Anorganické Chemie. Vedoucí Práce Kotek, Jan.
- (21) M. Kývala, I. Lukeš. *Chemometrics '95. Pardubice, 1995*.

- (22) Papadopoulos, E. P.; Jarrar, A.; Issidorides, C. H. Oxidations with Manganese Dioxide. *J. Org. Chem.* **1966**, *31* (2), 615–616. <https://doi.org/10.1021/jo01340a520>.
- (23) Drahoš, B.; Kotek, J.; Hermann, P.; Lukeš, I.; Tóth, É. Mn<sup>2+</sup> Complexes with Pyridine-Containing 15-Membered Macrocycles: Thermodynamic, Kinetic, Crystallographic, and <sup>1</sup>H/ <sup>17</sup>O Relaxation Studies. *Inorg. Chem.* **2010**, *49* (7), 3224–3238. <https://doi.org/10.1021/ic9020756>.
- (24) Sun, X.; Wuest, M.; Kovacs, Z.; Sherry, D. A.; Motekaitis, R.; Wang, Z.; Martell, A. E.; Welch, M. J.; Anderson, C. J. In Vivo Behavior of Copper-64-Labeled Methanephosphonate Tetraaza Macrocyclic Ligands. *J Biol Inorg Chem* **2003**, *8* (1), 217–225. <https://doi.org/10.1007/s00775-002-0408-5>.
- (25) BÁRTA, Jiří. Syntéza 1,4-Fosfonátových a Fosfinátových Derivátů Cyklenu. Praha, 2010. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Přírodovědecká Fakulta, Katedra Anorganické Chemie. Vedoucí Práce Kotek, Jan.
- (26) Urbanovský, P.; Kotek, J.; Císařová, I.; Hermann, P. Selective and Clean Synthesis of Aminoalkyl-*H*-Phosphinic Acids from Hypophosphorous Acid by Phospha-Mannich Reaction. *RSC Adv.* **2020**, *10* (36), 21329–21349. <https://doi.org/10.1039/D0RA03075A>.
- (27) Lukeš, I.; Kotek, J.; Vojtíšek, P.; Hermann, P. Complexes of Tetraazacycles Bearing Methylphosphinic/Phosphonic Acid Pendant Arms with Copper(II), Zinc(II) and Lanthanides(III). A Comparison with Their Acetic Acid Analogues. *Coordination Chemistry Reviews* **2001**, *216–217*, 287–312. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(01\)00336-8](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(01)00336-8).
- (28) Kotek, J.; Vojtíšek, P.; Císařová, I.; Hermann, P.; Jurečka, P.; Rohovec, J.; Lukeš, I. Bis(Methylphosphonic Acid) Derivatives of 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecane (Cyclam). Synthesis, Crystal and Molecular Structures, and Solution Properties. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, *65* (8), 1289–1316. <https://doi.org/10.1135/cccc20001289>.
- (29) Táborský, P.; Lubal, P.; Havel, J.; Kotek, J.; Hermann, P.; Lukeš, I. Thermodynamic and Kinetic Studies of Lanthanide(III) Complexes with H5do3ap (1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7-Triacetic-10-(Methylphosphonic Acid),

a Monophosphonate Analogue of H<sub>4</sub>dota. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2005**, 70 (11), 1909–1942. <https://doi.org/10.1135/cccc20051909>.